

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 00378

(54) **Terpénoïdes contenant deux groupes fonctionnels, leur préparation et leur application thérapeutique.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **C 07 D 309/10; A 61 K 31/075; C 07 C 31/125, 43/02;
C 12 P 7/00; C 12 R 1/365.**

(22) Date de dépôt..... **12 janvier 1981.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Japon, 12 janvier 1980, n° 2395/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... **B.O.P.I. — « Listes » n° 29 du 17-7-1981.**

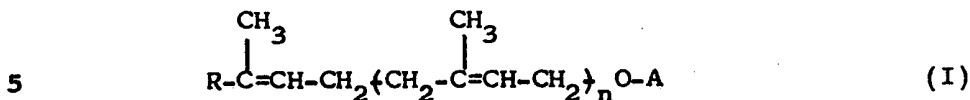
(71) Déposant : Société dite : **EISAI CO., LTD et GENERAL DIRECTOR OF THE AGENCY OF
INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, résidant au Japon.**

(72) Invention de : **Akio Sato, Kenji Nakajima, Yoshimasa Takahara, Shizumasa Kijima, Noriaki
Kuwana, Shinya Abe et Kouzi Yamada.**

(73) Titulaire : *Idem* (71)

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

La présente invention concerne des terpénoïdes contenant deux groupes fonctionnels et répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle n est un entier de 1 à 5, R représente un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle, et A représente l'hydrogène, ou un groupe 2-tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle, sous réserve que lorsque A
10 est un des groupes autres que l'hydrogène, R représente un groupe carboxyle, un procédé de préparation de ces terpénoïdes par oxydation d'un composé répondant à la formule (I) dans laquelle R est un groupe méthyle et A est un groupe 2-tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle,
15 avec un microorganisme, et une composition anti-ulcéreuse contenant un tel terpénoïde.

Les publications de demandes de brevets japonais NOS 54 (1979) - 70430 et 54 (1979) - 76513 indiquent respectivement que certains terpénoïdes à structure du type en chaîne (acycliques) contenant un groupe hydroxyle à une extrémité et les
20 esters de ces terpénoïdes ont une activité hypotensive.

Conformément à l'invention, on a trouvé qu'un composé répondant à la formule générale (I), dans lequel A est l'hydrogène, est actif comme agent anti-ulcéreux.

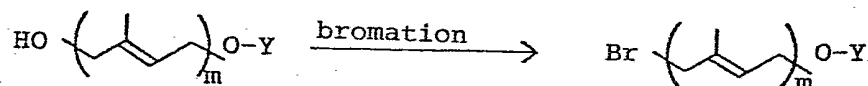
25 Conformément à un autre aspect de l'invention, on a trouvé qu'un composé répondant à la formule générale (I) était utile comme intermédiaire pour la préparation de composés pharmaceutiquement actifs tels que l'alcool polyprénylique.

L'alcool polyprénylique est intéressant d'une part comme
30 agent hypotensif, et d'autre part, pour former la chaîne latérale du coenzyme Q pharmaceutiquement actif. L'alcool polyprénylique peut se préparer à partir d'un composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle R est le groupe hydroxymé-

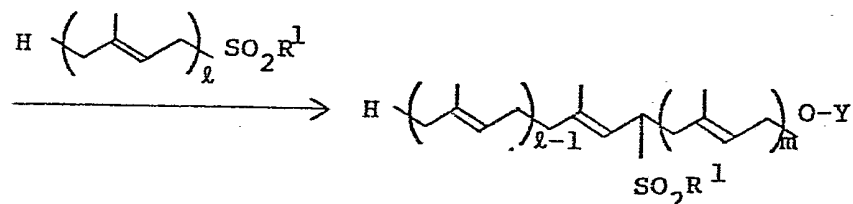
thyle, et A est un groupe protecteur du groupe hydroxyle tel que les groupes 2-tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle, par la réaction de prolongation de la chaîne carbonée représentée ci-dessous :

5

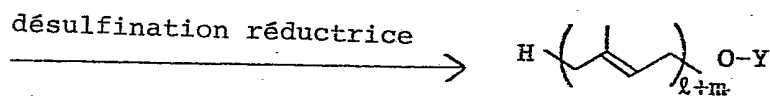
10



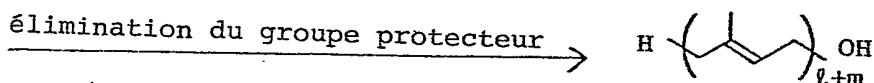
15



20



25



30

Dans les équations ci-dessus, l et m sont des entiers et Y représente le groupe protecteur du groupe hydroxyle. R^1 est un groupe alkyle en C_1 en C_4 ou un groupe aryle tel que benzène ou toluène.

En conséquence, un composé répondant à la formule générale (I) peut être utilisé en soi, comme intermédiaire pour

35

la préparation de l'alcool polyprénylique, sous réserve que dans le composé de départ répondant à la formule générale (I), R représente le groupe hydroxyméthyle et A représente un groupe 2-tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle. Un composé répondant à la formule générale (I), dans laquelle R représente un groupe formyle ou carboxyle et/ou A représente l'hydrogène peut aussi être utilisé comme intermédiaire si le groupe formyle ou le groupe carboxyle est réduit pour former le groupe hydroxyméthyle et/ou si l'atome d'hydrogène est protégé par un groupe protecteur approprié.

Comme procédé d'oxydation d'un groupe terminal d'un terpénoïde du type à structure en chaîne ayant un groupe fonctionnel à l'autre extrémité, il est indiqué dans la publication de la demande de brevet japonais N° 53 (1978) - 103445, qu'un terpénoïde à structure en chaîne ayant à une extrémité un groupe hydroxyle protégé par un groupe protecteur, peut être oxydé par l'oxyde de sélénium pour transformer l'autre groupe terminal en un groupe formyle, puis être réduit. Ce procédé donne cependant un mauvais rendement au stade de l'oxydation. Cette tendance est remarquable, en particulier dans le cas de la réaction d'un composé ayant une chaîne carbonée plus longue. On notera en outre que l'opération d'oxydation fournit intrinsèquement un composé organique du sélénium comme sous-produit. La séparation du sous-produit ainsi formé du composé désiré est très difficile même par un procédé tel que la chromatographie sur colonne ou la distillation. Le composé organique du sélénium est connu pour être toxique pour l'homme. Par conséquent, le procédé ci-dessus n'est pas préféré comme procédé de préparation d'un intermédiaire pour la synthèse d'un composé pharmaceutiquement actif.

Compte-tenu du problème ci-dessus, la Demanderesse a étudié un procédé utilisant un microorganisme et elle a découvert qu'une oxydation par les microorganismes, utilisant un microorganisme appartenant au genre *Nocardia*, peut être employé pour la préparation du composé désiré, ce qui supprime le pro-

blème décrit ci-dessus. Le procédé de l'invention utilisant le microorganisme *Nocardia*, peut être utilisé pour la production de masse du composé désiré en augmentant la taille du système de culture. En outre, le réactif n'ayant pas réagi peut aisément être récupéré et réutilisé comme réactif de départ.

Une souche représentative du genre *Nocardia* et qui est avantageusement utilisée dans l'invention est celle nommée BPM 1613 qui a été déposée au Fermentation Research Institute, the Agency of Industrial Science and Technology à 1-1-3, Higashi, Tsukuba-Yatabe-machi, Ibaraki-prefecture, Japon, et qui a été ajoutée à sa collection de microorganismes sous la désignation FERM-P N° 1609. Les caractéristiques mycologiques de la souche représentative nommée BPM 1613 sont données ci-dessous. La couleur est exprimée selon le "Color Standard" publié par le Nippon Shikisai Kenkyusho (Japan Color Research Center), Japon.

A. Forme des cellules

La souche de l'invention présente une couleur caractéristique orangée à rose dans presque tous les milieux de culture, comme le montrent les caractéristiques de culture ci-après. Une jeune cellule végétative croît sous une forme mycéloïde, on observe rarement une ramification. Dans un système cultivé âgé, l'hyphe est divisée pour former un bacille (0,4 - 0,6 x 1,8 à 2,4 mm). Gram positif. Pas de flagelle. Négatif à la coloration acide-rapide selon la méthode de Ziehl-Neelsen. On n'observe pas de mycélium aérien.

B. Caractéristiques de culture sur divers milieux

- (1) milieu gélose au saccharose-nitrate (30 °C) :
faible développement, colonie colorée en rose, pas de pigment diffusant
- (2) milieu gélose au glucose-asparagine (30 °C) :
aucun développement
- (3) milieu gélose au glycérol-asparagine (30 °C) :
faible développement, colonie colorée en rose, pas de pigment diffusant

5

- (4) milieu gélose à l'amidon (30 °C) :
aucun développement
- 5 (5) milieu gélose à la tyrosine (30 °C) :
faible développement, colonie de couleur blanc-grisâtre, pas de pigment diffusant
- (6) milieu gélose nutritif (30 °C) :
développement modéré, colonie de couleur orangée, pas de pigment diffusant
- 10 (7) milieu gélose à la levure-malt (30 °C) :
fort développement, colonie de couleur orangée, pas de pigment diffusant
- (8) milieu gélose à la farine d'avoine (30 °C) :
développement modéré, colonie de couleur orangée, pas de pigment diffusant.
- 15 (9) milieu gélose au malate de calcium (27 °C) :
développement modéré, colonie de couleur rose
- (10) milieu ovalbumine (incliné, 27 °C) :
faible développement, colonie blanche
- (11) milieu pomme de terre coupée (27 °C) :
20 développement modéré, colonie orangée clair
- (12) milieu carotte coupée (27 °C) :
développement modéré, colonie orangé clair

C. Caractéristiques physiologiques

- 25 (1) Intervalle de températures de développement (sur milieu gélose nutritif, incliné) : 20 - 42 °C
- (2) Liquéfaction de la gélatine : négative
- (3) Hydrolyse de l'amidon : négative
- (4) Coagulation du lait écrémé, peptonisation : négative
- (5) Lait de tournesol : inchangé
- 30 (6) Production de pigment mélanoidé : négative
- (7) Réduction du nitrate : positive
- (8) Aucune production de gaz ou d'acide à partir de L-arabinose, D-xylose, D-glucose, D-fructose, sucrose, D-mannitol, glycérol, lactose, D-galactose, 35 D-mannose, maltose, tréhalose, amidon

- (9) Essai à la catalase : négatif
 (10) Production d'indole : négative
 (11) Production d'hydrogène sulfuré : négative

D. Capacité d'assimilation de diverses sources de carbone

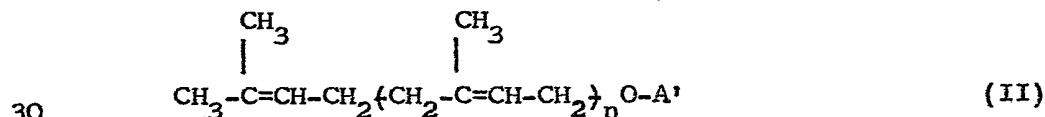
- 5 (milieu gélose de Pridham-Gottlieb, 30 °C, 7 jours)
 L-arabinose (+), D-xylose (+), D-glucose (++),
 D-fructose (++), sucrose (++), inositol (+), L-rham-
 nose (-), raffinose (+), D-mannitol (+) (dans ce
 10 (+) développement faible et (-) aucun développement).

- La souche identifiée ci-dessus, cultivée sur le milieu
 Glycérol Kelner Morton conformément au procédé d'Arai et al.
 décrit dans Journal of General Applied Microbiology, 9, 119
 (1963) : The actinomycetales, The Jena International Symposium
 15 on Taxonomy, 273 (1968) donne les bandes d'absorption IR ca-
 ractéristiques du genre Nocardia, à savoir I : types C et E,
 II : type C, III : type C, IV : type D.

- L'étude des caractéristiques de la souche décrites ci-
 dessus en se référant à l'ouvrage de Bergey : Manual of Deter-
 20 minative Bacteriology, 7^e édition, et à l'ouvrage de Waksman
 "The Actinomycetes", Vol.2, montre que la souche appartient
 au genre Nocardia.

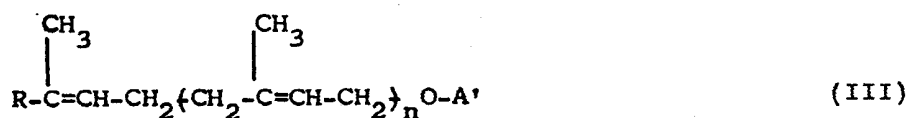
On décrira à présent un procédé de préparation du com-
 posé de l'invention.

- 25 Dans un premier stade, on cultive un microorganisme ap-
 partenant au genre Nocardia et présentant une activité oxydan-
 te pour un composé répondant à la formule générale (II) :

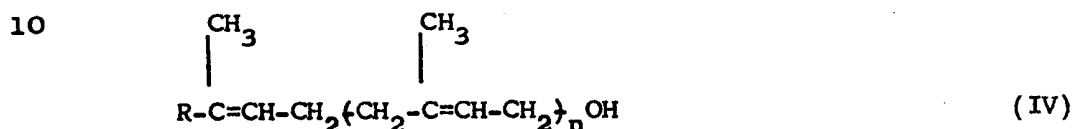


- dans laquelle A' représente un groupe 2-tétrahydropyranyle,
 benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle, et n est
 un entier de 1 à 5, dans un milieu de culture contenant un
 35 composé répondant à la formule générale (II) comme source de

carbone. Puis on recueille dans le milieu de culture le composé ainsi produit répondant à la formule générale (III) :



- 5 dans laquelle R représente un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle, et n et A' ont les mêmes significations que ci-dessus. Enfin on élimine le groupe protecteur du composé répondant à la formule générale III pour obtenir un composé répondant à la formule générale (IV) :



- 15 dans laquelle R et n ont les mêmes significations que précédemment.

Il n'existe pas de limitation spéciale au microorganisme de l'invention appartenant au genre *Nocardia*, pourvu qu'il ait une activité oxydante sur un composé répondant à la formule générale (II). Comme exemples de ces microorganismes, on cite-
20 ra la souche de BPM 1613, FERM-P N° 1609, spécifiée précédemment.

Les modes opératoires de culture détaillés sont les suivants.

- En plus du composé répondant à la formule générale II
25 incorporé comme source de carbone, on peut choisir des sources d'autres agents nutritifs pour la culture parmi les sources classiques. Comme source d'azote, on peut citer des nitrates comme le nitrate de potassium, le nitrate de sodium et le nitrate d'ammonium, des sels d'ammonium comme le chlorure d'am-
30 monium, le sulfate d'ammonium et le phosphate d'ammonium, l'ammoniaque et l'urée. On peut aussi incorporer au milieu, si nécessaire, d'autres sels minéraux tels que le phosphate de potassium, le phosphate de sodium, le sulfate de magnésium,

le sulfate ferrique et le sulfate de manganèse, et d'autres sources d'agents nutritifs organiques tels que des vitamines, des amino-acides, des extraits de levures, des liqueurs de macération de maïs et des extraits de malt contenant ces agents nutritifs. Le milieu est de préférence ajusté à un pH alcalin, par exemple dans l'intervalle de 7 à 10. La culture s'effectue commodément à une température de 20 à 40 °C, pendant 3 à 5 jours et en aérobie, par exemple en effectuant la culture avec aération et sous agitation.

10 Lorsque la culture est terminée, on extrait le milieu de culture par un solvant organique pour récupérer un composé répondant à la formule générale (III). Comme solvant d'extraction, on peut utiliser l'éther éthylique, le benzène, le chloroforme etc... Le composé répondant à la formule générale (III) 15 peut être séparé et purifié sur une colonne de gel de silice.

Les réactifs n'ayant pas réagi peuvent être récupérés par le mode opératoire d'extraction indiqué ci-dessus et par chromatographie sur colonne, avec un rendement d'environ 80 à 90 % et réutilisés comme réactifs pour un autre cycle.

20 On peut obtenir un composé portant un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle à son extrémité suivant le degré de l'oxydation microbiologique. En outre, on peut faire varier la configuration du produit obtenu en modifiant les conditions de culture, le groupe protecteur du groupe hydroxyle du composé de départ etc...

25 L'élimination du groupe protecteur d'un composé répondant à la formule générale (III) peut s'effectuer d'une manière classique, suivant le groupe protecteur à éliminer. Par exemple, on peut éliminer les groupes tétrahydropyranyle, méthoxyméthyle et méthoxyéthoxyméthyle en milieu acide, et le 30 groupe benzyle en milieu réducteur.

Les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques effectués sur le composé de l'invention sont les suivants:

(1) Effet sur l'ulcère de stress induit par contrainte
à froid

L'effet inhibiteur du composé d'essai sur l'ulcère de stress induit par contrainte à froid a été déterminé par la méthode de Levine (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med, vol.124 p.1221 (1967) en utilisant des rats (famille SD, femelles, pesant environ 170 g, âgées de 8 à 10 semaines). Les composés d'essai sont les suivants :

Acide 12-hydroxy-2,6,10-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoïque ----- (Composé A)

2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraène-1,16-diol ----- (Composé B)

Acide 16-hydroxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoïque ----- (Composé C)

Acide 20-hydroxy-2,6,10,14,18-pentaméthyl-2,6,10,14,18-eicosapentaénoïque ----- (Composé D)

Les taux d'inhibition de l'apparition de l'ulcère de stress induit par contrainte à froid obtenus par les modes opératoires de l'invention sont indiqués dans le tableau 1.

	Composé d'essai	Taux d'inhibition (%)
20	Composé A	74,6
	B	70,8
	C	79,2
	D	49,5

25 (2) Essai toxicologique

On a administré par voie orale à un rat (famille SD, femelle, pesant environ 200 g) chacun des composés B et C à la dose de 5 000 mg/kg. Aucune mort n'a été observée dans aucun essai.

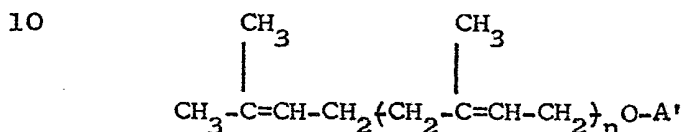
30 Comme il ressort de ces essais pharmacologiques et toxicologiques, le composé de l'invention est intéressant comme agent anti-ulcéreux. Lorsque le composé de l'invention est destiné à être utilisé comme agent anti-ulcéreux, on l'administre généralement à l'homme par voie orale ou parentérale

10

à la dose de 50 à 1 000 mg/jour, pour un adulte. L'administration s'effectue classiquement sous forme de granulés, comprimés, capsules ou solutions injectables. Ces formes pharmaceutiques de doses unitaires peuvent se préparer de la manière habituelle en utilisant des supports pharmaceutiques classiques.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

EXEMPLE Préparation du composé de départ



1) Éther tétrahydropyranylique (A' = tétrahydropyranyle)

15 Dans du chlorure de méthylène on dissout 15 g de 3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétraène-1-ol et 1,5 g d'acide p-toluènesulfonique, et on ajoute goutte à goutte à la solution, en agitant, 8,7 g de 2,3-dihydropyrane, à une température de 0 à 5 °C et sur une durée de 30 min. On agite encore la solution obtenue pendant 30 min, puis on la lave avec une solution aqueuse de carbonate de sodium dans une ampoule à décantation. Après le lavage, on concentre la solution, et on purifie la solution concentrée sur une colonne de gel de silice ce qui fournit 13 g de 1-(2-tétrahydropyranyl)oxy-3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétraène, (rendement 68 %).

D'autres éthers tétrahydropyranyliques ont été préparés de la même manière que ci-dessus.

2) Éther benzylique (A' = benzyle)

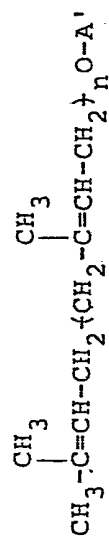
30 A 100 ml de chlorure de benzyle, on ajoute 15 g de 3,7,11,15-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétraène-1-ol et 6,0 g d'hydroxyde de potassium finement divisé, et on chauffe sous reflux le mélange obtenu en agitant pendant 2 heures. On refroidit le mélange, puis on lui ajoute 1 l d'hexane. On lave ensuite à l'eau la solution dans l'hexane et on la concen-

tre. On purifie le concentré sur une colonne de gel de silice, et l'on obtient 12 g de 1-benzyloxy-3,7,11,15-tétraméthyl-2, 6,10,14-hexadécatétraène (rendement 61 %).

5 D'autres éthers benzyliques ont été préparés de la même manière que ci-dessus.

Les rendements et les spectres de RMN des éthers tétra-hydropyranyliques et benzyliques ainsi obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU II

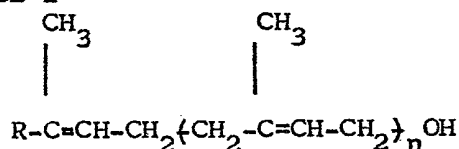


n	A'	Renderent (%)	RMN (δ , CDCl_3)
1		82	1,22~1,84 (6H), 1,61 (3H, s), 1,68 (6H, s), 1,84~2,31 (4H), 3,35~4,36 (4H), 4,61 (1H, b r), 5,11 (1H, b r), 5,36 (1H, t, J=7)
2		76	1,20~1,84 (6H), 1,61 (6H, s), 1,68 (6H, s), 1,84~2,32 (8H), 3,32~4,36 (4H), 4,61 (1H, b r), 5,10 (2H, b r), 5,35 (1H, t, J=7)
3		68	1,13~1,80 (6H), 1,62 (9H, s), 1,70 (6H, s), 1,80~2,30 (12H), 3,40~4,35 (4H), 4,60 (1H, b r), 5,12 (3H, b r), 5,38 (1H, t, J=7)
4		71	1,21~1,80 (6H), 1,62 (12H, s), 1,69 (6H, s), 1,78~2,28 (16H), 3,38~4,36 (4H), 4,61 (1H, b r), 5,11 (4H, b r), 5,36 (1H, t, J=7)
5		78	1,32~1,76 (6H), 1,60 (15H, s), 1,68 (6H, s), 1,78~2,32 (20H), 3,32~4,36 (4H), 4,61 (1H, b r), 5,10 (5H, b r), 5,35 (1H, t, J=7)

TABLEAU II (suite)

n	A'	Rendement (%)	RMN (δ , CDCl_3)
2	 -CH ₂ -	85	1,59 (6H, s), 1,65 (6H, s), 1,80~2,30 (8H), 4,01 (2H, d, J=7), 4,49 (2H, s), 5,10 (2H, b r), 5,39 (1H, J=7), 7.08~7,42 (5H)
3	 -CH ₂ -	61	1,63 (9H, s), 1,68 (6H, s), 1,82~2,30 (12H), 4,05 (2H, d, J=7), 4,55 (2H, s), 5,16 (3H, b r), 5,46 (1H, t, J=7), 7,10~7,45 (5H)
4	 -CH ₂ -	88	1,61 (12H, s), 1,67 (6H, s), 1,80~2,30 (16H), 4,03 (2H, d, J=7), 4,51 (2H, s), 5,13 (4H, b r), 5,40 (1H, t, J=7), 7,12~7,47 (5H)

EXEMPLE 1



5 a) Oxydation microbiologique

Sur 50 ml d'un milieu (pH 7,2) contenant 1 % du composé préparé dans l'exemple de préparation du composé de départ ci-dessus, 0,25 % de NH_4NO_3 , 0,15 % de KH_2PO_4 , 0,15 % de Na_2HPO_4 , 0,05 % de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,001 % de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,001 % de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et 0,002 % d'extrait de levure, on inocule dans un rapport volumique de 8 %, une solution de culture dans laquelle la souche appartenant au genre *Nocardia* (BPM-1613, FERM-P N° 1609) a été cultivée avec secousses à 30 °C pendant 2 jours sur un milieu de culture (ce dernier milieu ayant la même composition que le premier milieu cité, excepté que 1 % du composé de départ ont été remplacés par 0,5 % de n-paraffine). Le milieu ainsi inoculé est cultivé avec secousses à 30 °C pendant 5 jours dans un ballon à épaulement de 500 ml. Lorsque la culture est terminée, on extrait le milieu avec de l'éther diéthylique en milieu acide sulfurique (pH 2). On fait ensuite évaporer le solvant, et on purifie le résidu sur une colonne de gel de silice. Le développement est effectué avec de l'hexane et de l'éther diéthylique.

Les produits obtenus de la manière décrite ci-dessus sont énumérés dans le tableau 3, avec des données telles qu'état physique, rendement, spectre de masse et spectre de RMN. Les produits d'oxydation se révélant être des mélanges de l'alcool, de l'aldéhyde et de l'acide carboxylique, d'après les résultats de la chromatographie sur couche mince de gel de silice. Dans le tableau 3, seuls les produits principaux sont énumérés. Les données de spectre de RMN pour les acides carboxyliques sont indiquées sur la base de la mesure effectuée sur des esters méthyliques des acides carboxyliques.

TABLEAU III



n	A'	R	Etat physique Rendement (%)	Masse (M+)	RMN (δ , CDCl_3)
1		HOOC-	Oil	268	(as methyl ester) 1,40-1,75 (6H), 1,70 (3H, s), 1,83 (3H, s), 2,06-2,50 (4H), 3,36-4,36 (4H), 4,63 (1H, br), 5,39 (1H, t, J=7), 6,87 (1H, t, J=7), 10,48 (1H, br)
		OHC-	Oil	252	1,40-1,88 (6H), 1,68 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,96-2,36 (4H), 3,37-4,32 (4H), 4,60 (1H, br), 5,30 (1H, t, J=7), 6,46 (1H, t, J=6), 9,38 (1H, s)
2		HOOC-	Oil	336	(as methyl ester) 1,20-1,90 (6H), 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,90-2,40 (8H), 3,32-4,35 (4H), 3,73 (3H, s), 4,60 (1H, br), 5,12 (1H, br), 5,35 (1H, t, J=7), 6,72 (1H, t, J=7)
3		HOH ₂ C-	Oil	390	1,20-1,82 (6H), 1,62 (6H, s), 1,68 (3H, s), 1,80-2,28 (3H), 3,38-4,37 (4H), 3,97 (2H, s), 4,63 (1H, br), 5,12 (2H, br), 5,37 (2H, br)
		HOOC-	Oil	404	(as methyl ester) 1,35-1,80 (6H), 1,60 (6H, s), 1,70 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,92-2,43 (12H), 3,36-4,40 (4H), 4,62 (1H, br), 5,12 (2H, br), 5,37 (1H, t, J=7), 6,86 (1H, t, J=7), 10,60 (1H, br)
4		HOOC-	Oil	472	(as methyl ester) 1,30-1,80 (6H), 1,62 (9H, s), 1,69 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,90-2,45 (16H), 3,37-4,38 (4H), 4,64 (1H, br), 5,12 (3H, br), 5,37 (1H, t, J=7), 6,89 (1H, t, J=7), 10,82 (1H, br)
		HOH ₂ C-	Oil	458	1,20-1,85 (6H), 1,62 (9H, s), 1,68 (6H, s), 1,85-2,40 (17H), 3,35-4,36 (4H), 3,97 (2H, s), 4,62 (1H, br), 5,12 (3H, br), 5,37 (2H, br)

TABLEAU III (suite)

n	A'	R	Etat physique Rendement (%)	Masse (M+)	RMN (δ , CDCl ₃)
5		HOOC-	Oil 1,17	540	(as methyl ester) 1,30~1,76 (5H), 1,58 (12H, s), 1,68 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,87~2,32 (20H), 3,36~4,36 (4H), 3,73 (3H, s), 4,61 (1H, br), 5,10 (4H, br), 5,35 (1H, t, J=7), 6,72 (1H, t, J=7)
		HOH ₂ C-	Oil 1,06	526	1,12~1,79 (6H, br), 1,61 (12H, s), 1,68 (6H, s), 1,78~2,32 (21H), 3,30~4,40 (4H), 3,97 (2H, s), 4,61 (1H, br), 5,10 (4H, br), 5,35 (2H, t, J=7)
2		HOOC-	Oil 3,33	342	(as methyl ester) 1,61 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,82 (3H, s), 1,96~2,40 (8H), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, d, J=7), 4,49 (2H, s), 5,12 (1H, t, J=7), 5,38 (1H, t, J=7), 6,71 (1H, t, J=7), 7,04~7,42 (5H)
3		HOOC-	Oil 14,2	410	(as methyl ester) 1,62 (6H, s), 1,65 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,90~2,42 (12H), 3,73 (3H, s), 4,03 (2H, d, J=7), 4,52 (2H, s), 5,12 (2H, br), 5,36 (1H, t, J=7), 6,87 (1H, t, J=7), 7,05~7,45 (5H)
4		HOOC-	Oil 16,8	478	(as methyl ester) 1,61 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,92~2,40 (16H), 3,75 (3H, s), 4,01 (2H, d, J=7), 4,51 (2H, s), 5,12 (3H, br), 5,36 (1H, t, J=7), 6,81 (1H, t, J=7), 7,00~7,46 (5H)

b) Elimination du groupe protecteur

(1) Ether tétrahydropyranylique

A 6 ml de pyridine, on ajoute 2,35 g d'acide p-toluène-sulfonique et on agite le mélange à la température ambiante pendant 20 min. On fait évaporer le solvant, on lave le résidu avec de l'acétone et on le dissout dans de l'eau (3,15 mg/ml) - A 100 mg de l'acide 20-(2-tétrahydropyranyl)-oxy-2, 6,10,14,18-pentaméthyl-2,6,10,14,18-eicosapentaénoïque obtenu comme il a été décrit au paragraphe a) ci-dessus, on ajoute 4 ml de la solution aqueuse obtenue comme il a été décrit ci-dessus. On agite ensuite le mélange à 55 °C pendant 3 heures et on le refroidit. Puis on extrait le mélange avec 50 ml d'éther diéthylique et on fait évaporer l'extrait pour éliminer le solvant, ce qui fournit 82 mg d'acide 20-hydroxy-2, 6,10, 14,18-pentaméthyl-2,6,10,14,18-eicosapentaénoïque.

D'autres éthers tétrahydropyranyliques obtenus au paragraphe a) ci-dessus ont été traités de la même manière pour éliminer les groupes protecteurs.

(2) Ether benzylique

A 150 ml d'éthylamine, on ajoute morceau par morceau 1,7 g de lithium métallique en fils (contenant 1 % de sodium) à -78 °C dans un courant d'azote. On laisse le mélange atteindre -20 °C de façon que le lithium métallique ajouté s'y dissolve complètement. Puis on refroidit à nouveau la solution à -78 °C.

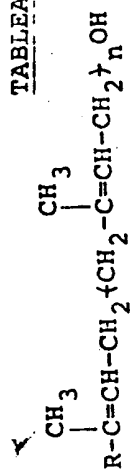
Dans 50 ml de tétrahydrofurane, on dissout 5 g de l'acide 16-benzyloxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétrénoïque obtenu comme il a été décrit au paragraphe a) ci-dessus. On ajoute goutte à goutte cette solution à la solution de lithium préparée ci-dessus sur une durée de 30 min. On agite le mélange pendant 30 min, et on y introduit du 1,3-butadiène jusqu'à ce que sa couleur (bleue) s'affaiblisse. A la solution jaune obtenue, on ajoute du méthanol jusqu'à ce que la coloration jaune s'affaiblisse. Puis on la laisse reposer jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. On recueille le pro-

duit solide ainsi obtenu sur un filtre, puis on le dissout dans de l'eau. On acidifie faiblement la solution aqueuse par addition d'acide chlorhydrique 1 N en refroidissant à la glace et on l'extrait avec du n-hexane. On lave successivement l'ex-
5 trait avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on le sèche sur sulfate de magnésium. On concentre l'extrait séché et on purifie le concentré ainsi obtenu sur une colonne de gel de silice, ce qui donne 3,3 g d'acide 16-hydroxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécaté-
10 traénoïque.

D'autres éthers benzyliques obtenus comme il a été décrit au paragraphe a) ci-dessus ont été traités de la même manière pour éliminer les groupes protecteurs.

Les produits obtenus de la manière décrite ci-dessus
15 sont énumérés dans le tableau 4, en même temps que des données telles que l'état physique, le spectre de masse et le spectre de RMN. Dans le tableau 4, les rendements marqués d'une asté-
risque sont ceux de réactions d'élimination des groupes pro-
tecteurs des éthers benzyliques obtenus au paragraphe (2) ci-
20 dessus, tandis que les rendements sans astérisque sont ceux des réactions d'élimination des groupes protecteurs des éthers tétrahydropyranyliques du paragraphe (1) ci-dessus.

TABLEAU IV



n	R	Etat physique Rendement (%)	Masse (M+)	RMN (δ , CDCl_3)
1	HOOC-	Oil 98	184	1,69 (3H, s), 1,84 (3H, s), 2,02-2,50 (4H, m), 4,18 (2H, d, J=7), 5,32 (1H, t, J=7), 6,86 (1H, t, J=6), 7,02 (2H, br)
1	OHC-	Oil 99	168	1,67 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,96-2,30 (5H, m), 4,20 (2H, d, J=7), 5,30 (1H, t, J=7), 6,46 (1H, t, J=6), 9,50 (1H, s)
2	HOOC-	Oil 96 *77	252	1,62 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,90-2,40 (8H), 4,14 (2H, d, J=7), 5,12 (1H, t, J=6), 5,42 (1H, t, J=7), 6,80 (2H, br), 6,87 (1H, t, J=6)
3	HOH ₂ C-	Oil 96	306	1,60 (6H, s), 1,67 (6H, s), 1,92-2,45 (14H), 3,97 (2H, s), 4,16 (2H, d, J=7), 5,10 (2H, br), 5,40 (2H, br)
3	HOOC-	Oil 97 *85	320	1,60 (6H, s), 1,67 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,90-2,40 (12H), 4,15 (2H, d, J=7), 5,10 (2H, br), 5,41 (1H, t, J=7), 6,76 (2H, br), 6,85 (1H, t, J=6)
4	HOOC-	Oil 100 *82	388	1,60 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,87-2,44 (16H), 4,14 (2H, d, J=7), 5,10 (3H, br), 5,40 (1H, t, J=7), 6,80 (2H, br), 6,86 (1H, t, J=6)
4	HOH ₂ C-	Oil 97	374	1,62 (9H, s), 1,67 (6H, s), 1,87-2,35 (18H), 3,98 (2H, s), 4,15 (2H, d, J=7), 5,11 (3H, br), 5,40 (2H, br)
5	HOOC-	Oil 98	456	1,61 (12H, s), 1,68 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,83-2,40 (20H), 4,13 (2H, d, J=7), 5,10 (4H, br), 5,42 (1H, t, J=7), 6,80 (2H, br), 6,86 (1H, t, J=6)
5	HOH ₂ C-	Oil 97	442	1,61 (12H, s), 1,68 (6H, s), 1,76-2,32 (22H), 3,96 (2H, s), 4,13 (2H, d, J=7), 5,10 (4H, br), 5,42 (2H, br)

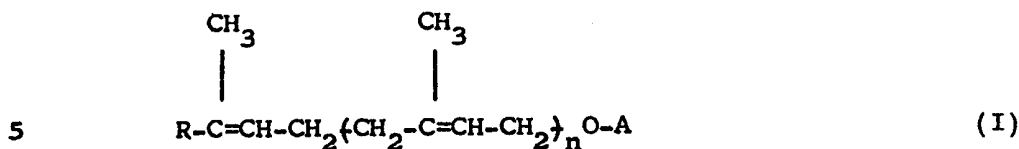
EXEMPLE 2

Capsule

5	Acide 16-hydroxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoïque	5 g
	Cellulose microcristalline	80 g
	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	22 g
	Polyvinylpyrrolidone	8 g
10	On granule les constituants ci-dessus de la manière ordinaire et on les introduit dans des capsules de gélatine dure. Une capsule contient 10 mg de l'agent actif principal.	

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle n est un entier de 1 à 5, R est un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle, et A est l'hydrogène, un groupe 2-tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle.

2 - Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que A est l'hydrogène.

3 - Composé choisi parmi les suivants :

Acide 8-hydroxy-2,6-diméthyl-2,6-octadiénoïque.

8-hydroxy-2,6-diméthyl-2,6-octadiène-1-al

Acide 12-hydroxy-2,6,10-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoïque

2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadecatétrène-1,16-diol

Acide 16-hydroxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoïque

Acide 20-hydroxy-2,6,10,14,18-pentaméthyl-2,6,10,14,18-

eicosapentaénoïque

Acide 24-hydroxy-2,6,10,14,18,22-hexaméthyl-2,6,10,14,18,22-tétracosahexaénoïque

2,6,10,14,18,22-hexaméthyl-2,6,10,14,18-tétracosahexaène-1,24-diol

4 - Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que A est un groupe benzyle ou 2-tétrahydropyranyle.

5 - Composé choisi parmi les suivants :

Acide 8-(2-tétrahydropyranyl)oxy-2,6-diméthyl-2,6-octadiénoïque

Acide 12-(2-tétrahydropyranyl)oxy-2,6,10-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoïque.

Acide 12-benzyloxy-2,6,10-triméthyl-2,6,10-dodécatriénoïque

Acide 16-(2-tétrahydropyranyl)oxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoïque.

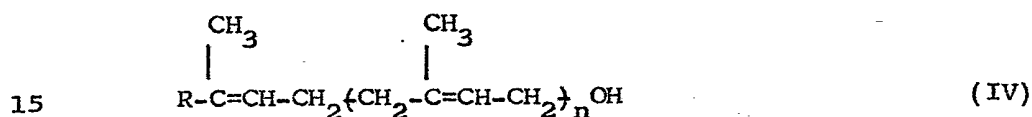
5 Acide 16-benzyloxy-2,6,10,14-tétraméthyl-2,6,10,14-hexadécatétraénoïque

Acide 20-(2-tétrahydropyranyl)oxy-2,6,10,14,18-pentaméthyl-2,6,10,14,18-eicosapentaénoïque

Acide 20-benzyloxy-2,6,10,14,18-pentaméthyl-2,6,10,14,18-eicosapentaénoïque

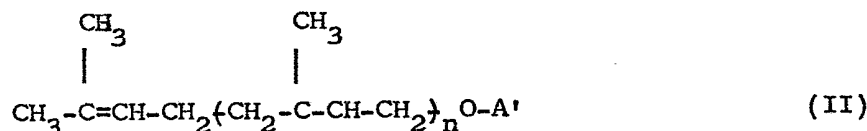
10 Acide 24-(2-tétrahydropyranyl)oxy-2,6,10,14,18,22-hexaméthyl-2,6,10,14,18,22-tétracosahénoïque

6 - Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule (IV) :

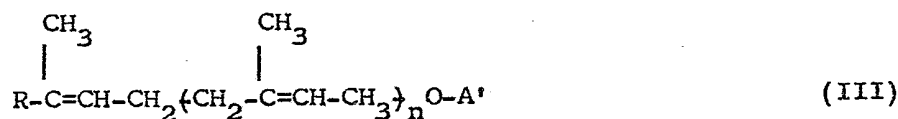


dans laquelle n est un entier de 1 à 5, et R est un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle, caractérisé en ce qu'on cultive un microorganisme appartenant au genre Nocardia et ayant une activité oxydante pour un composé répondant à la for-

20 mule (II) :

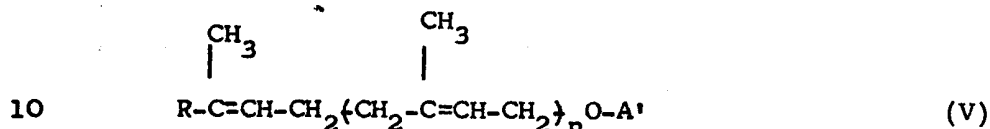


dans laquelle A' est un groupe 2-tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle, et n a la même signi-
25 fication que ci-dessus, dans un milieu de culture contenant un composé répondant à la formule (II) comme source de carbone, pour produire un composé répondant à la formule (III) :

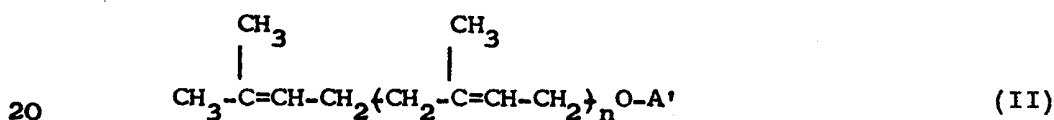


dans laquelle n, A' et R ont les mêmes significations que ci-dessus, on récupère le composé répondant à la formule (III) dans le milieu de culture ; et on élimine le groupe protecteur A' du composé répondant à la formule (III) ainsi récupérée
 5 pour obtenir le composé répondant à la formule (IV).

7 - Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule (V) :

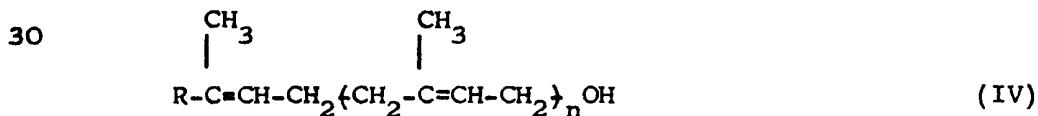


dans laquelle n est un entier de 1 à 5, A' est un groupe 2 tétrahydropyranyle, benzyle, méthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthyle et R est un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle, caractérisé en ce qu'on cultive un microorganisme appartenant au genre Nocardia et ayant une activité oxydante
 15 pour un composé répondant à la formule (II) :



dans laquelle n et A' ont les mêmes significations que ci-dessus, dans un milieu de culture contenant un composé répondant à la formule générale (II) comme source de carbone ; puis on recueille le composé répondant à la formule générale
 25 (V) ainsi produit.

8 - Composition thérapeutique ayant notamment une activité antiulcéreuse, caractérisé en ce qu'elle contient à titre de principe actif, un composé répondant à la formule (IV) :



dans laquelle n est un entier de 1 à 5 et R est un groupe hydroxyméthyle, formyle ou carboxyle, et un support pharmacologiquement acceptable.
 35

9 - Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce que R est un groupe carboxyle.

10 - Composition suivant la revendication 8, caractérisée en ce que R est un groupe hydroxyméthyle.

5 11 - Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est un groupe carboxyle lorsque A n'est pas l'hydrogène.