

Article original

Acyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 et propriétés normolipémiantes

Ziaeddine MOUSSAVI¹, Daniel LESIEUR^{1*}, Charles LESPAGNOL¹, Jacques SAUZIERES² et Philippe OLIVIER³

¹Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 59045 Lille Cédex,

²Laboratoires Negma, 78530 Buc, et

³Serlia, Institut Pasteur, 59019 Lille Cédex, France

(Reçu le 14 avril 1988, accepté le 12 juillet 1988)

Résumé — Les acyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 (Fig. 1B) peuvent être considérées comme des analogues cycliques de certains normolipémiants appartenant à la famille des fibrates. Une série de dérivés de ce type a été préparée et étudiée sur le plan pharmacologique pour rechercher une éventuelle activité sur les taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéine de haute densité (HDL) cholestérol. Divers essais de toxicité ont également été réalisés: évaluation de la toxicité aiguë, recherche d'une hépatotoxicité et de mutagénicité. Certains de ces composés présentent des propriétés normolipémiantes voisines de celles du fénofibrate avec l'avantage d'une absence de toxicité hépatique.

Summary — **7-Acyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-3-ones and normolipemic properties.** *Fibrates are still among the most widely used drugs for the treatment of dyslipoproteinemia. 7-Acyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-3-ones (Fig. 1B) can be considered as conformationally restrained analogues of fibrates, such as fenofibrate. These compounds have been prepared and studied for their normolipemic activity particularly on plasma cholesterol, triglyceride and high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels. Hepatotoxicity and mutagenicity have also been evaluated. Some of them show an interesting activity, quite comparable to fenofibrate, and are devoid of hepatotoxicity.*

hyperlipidemia / hypocholesterolemic drugs / fibrates / 7-acyl-1,4-benzoxazin-3-ones

Introduction

Le rôle des dyslipoprotéïnémies dans la pathogénie de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires ischémiques a été démontré et confirmé par des études biochimiques [1], expérimentales chez l'animal [2], cliniques [3, 4] et épidémiologiques [5, 6]; la recherche de médicaments normolipémiants constitue donc l'un des objectifs essentiels de la prévention et du traitement de l'athérosclérose et des cardiopathies ischémiques. Parmi les médicaments actuellement utilisés, les fibrates constituent la famille la plus importante avec son chef de file, le clofibrate (Fig. 1), qui a engendré de nombreuses recherches dans le but d'en améliorer l'index thérapeutique et les caractéristiques pharmacocinétiques. Les éléments de pharmacomodulation utilisés dans cette série sont très variés et, en particulier, la synthèse d'analogues cycliques a fait l'objet de nombreux travaux, parmi lesquels on relève surtout des hétérocycles oxygénés dérivés des acides dihydrobenzofuranne, dihydrochromanne, benzodioxane, carboxyliques [7—9], possédant une fonction acide exocyclique. Dans d'autres cas, cette fonction fait partie d'un hétérocycle lactonique [10, 11] et est libérée *in vivo* sous l'action d'estérases. Certains de ces produits présentent une activité normolipémiante

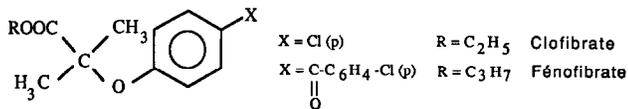
supérieure à celle du clofibrate et un profil pharmacologique sensiblement différent. Les facteurs stériques semblent essentiels dans l'activité de ces composés et priment sur les paramètres électroniques et la lipophilie.

Paradoxalement, on ne trouve dans la littérature que peu d'exemples d'analogues cycliques des fibrates possédant d'autres hétéro atomes que l'oxygène [12, 13] et il nous a semblé que l'hétérocyclisation en dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 one-3 (Fig. 1) pouvait constituer un élément de pharmacomodulation intéressant, tant sur le plan du profil pharmacologique que sur celui des caractéristiques pharmacocinétiques. Lors d'études préliminaires, la série des acyl-6 benzoxazin-1,4 ones-3, qui sur le plan structural est la plus proche des fibrates, et en particulier du fénofibrate, s'étant révélée moins active que celle des isomères acylés en 7, c'est cette dernière série que nous avons décidé d'étudier.

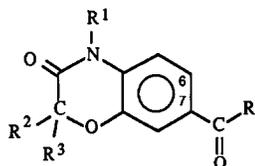
Après avoir mis au point une voie d'accès originale aux acyl-7 benzoxazin-1,4 ones-3, nous avons préparé et étudié un ensemble de composés de ce type, en particulier des dérivés benzoylés et chloro-4 benzoylés de structure voisine de celle du fénofibrate. L'activité de ces produits a été comparée à celle de dérivés acylés aliphatiques dont certains sont vinylogues des précédents. Le screening des

*Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

des produits préparés a été réalisé sur le modèle d'hyperlipémie induite chez le Rat par le triton WR 1339 et certains composés ont été soumis à un test complémentaire chez la Souris rendue hypercholestérolémique par un régime approprié. Des études de toxicité (toxicité aiguë, hépatotoxicité et mutagénicité) ont également été réalisées.



[A] Fibrates



[B] Acyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 one-3

Fig. 1.

Chimie

Pesson et Techer ont établi que l'acylation directe de la dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 one-3 selon Friedel—Crafts conduit aux dérivés substitués en position 6 [14]. Nous avons réalisé l'accès aux isomères acylés en 7 selon la voie de synthèse originale décrite dans le Schéma 1. L'acylation de la benzoxazolinone par un acide organique en milieu d'acide polyphosphorique [15] fournit les acyl-6

benzoxazolinones 1—8 dont l'hydrolyse alcaline à chaud [16] permet l'accès aux acyl-5 amino-2 phénols 9—16. L'hétérocyclisation de ces derniers sous l'action d'esters α halogénés en présence d'éthylate de sodium conduit aux acyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 17—36. Dans le cas où l'ester α halogéné est le bromo-2 propionate d'éthyle, le produit obtenu possède un centre de chiralité en position 2 et les énantiomères n'ont pas été séparés. Les cinnamoyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 37—45 ont été préparées par crotonisation à partir du dérivé acétylé correspondant et de divers aldéhydes aromatiques (Schéma 2).

Résultats et Discussion

Les résultats obtenus dans le test au triton WR 1339 [17] sont rapportés dans le Tableau I. Si l'on excepte les dérivés chalconiques 37, 40, 41 et 43 qui, de façon surprenante, augmentent les taux de cholestérol total, de triglycérides et de HDL cholestérol, tous les autres produits présentent des propriétés hypolipémiantes, avec pour certains d'entre eux un degré et un profil d'activité voisins de ceux du fénofibrate.

Le pourcentage de diminution du cholestérol total se situe entre 30 et 61 %, avec 7 produits entre 50 et 61 %, c'est-à-dire dans la zone du fénofibrate (57%). Parmi ces 7 produits, 3 appartiennent à la série benzoyle (17, 21, 22), 2 à la série chloro-4 benzoyle (27, 28), et 2 à la série butyryle (31, 32). Ces résultats sont relativement inattendus dans la mesure où pour la série des fibrates, la série chloro-4 benzoyle s'était avérée nettement supérieure en particulier par rapport aux dérivés acylés aliphatiques.

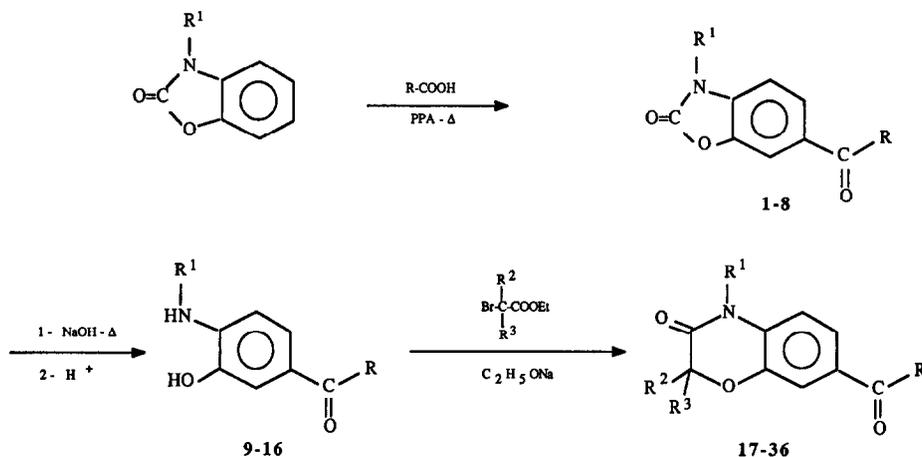


Schéma 1.

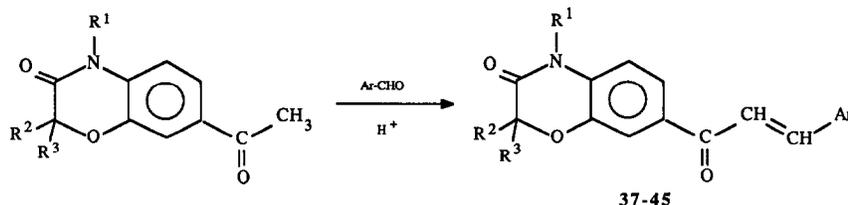


Schéma 2.

Tableau I. Activité normolipémiante: test au triton WR 1339 chez le Rat.

Traitement	Cholestérol total (%)	Triglycérides (%)	APO B (%)	HDLC ^a (%)	HDLC/CT ^b (%)
Fénofibrate	-57,2	-85,5	- 6,91	+60,0	+ 90,5
17	-52,2	-74,2	ND	+25,9	+161,1
18	-48,2	-78,3	ND	+46,6	+171,6
19	-43,1	-68,9	ND	+20,4	+109,7
20	-45,1	-72,0	ND	+43,9	+161,3
21	-54,6	-77,3	ND	+18,8	+165,2
22	-50,0	-73,9	ND	+43,3	+184,1
23	-30,1	-26,1	- 4,06	+ 9,8	+ 88,8
24	-37,9	-32,1	- 7,09	0	+ 14,4
25	-42,0	-49,5	- 9,22	+20,7	+139,6
26	-41,5	-66,4	-13,15	0	+ 63,2
27	-57,5	-81,0	- 8,73	+19,4	+152,6
28	-54,5	-62,3	-28,70	+23,9	+165,8
31	-61,5	-93,2	ND	+58,2	+278,0
32	-53,2	-68,5	ND	+36,0	+182,1
37	+67,0	+86,9	ND	+19,6	+ 70,8
40	+67,5	+85,9	ND	+26,6	+ 80,7
41	+88,4	+94,3	ND	0	+ 54,0
43	+64,9	+87,8	ND	+34,6	+ 83,3
Témoin absolu	2,27 mmol/l	1,39 mmol/l	1,37 u/ml	1,58 mmol/l	70,2
Témoin Triton	7,07 mmol/l	8,95 mmol/l	4,50 u/ml	0,87 mmol/l	11,8

^aHDL cholestérol.^bHDLC/cholestérol total.

Pour ce qui concerne la nature des substituants R² et R³, la présence d'un ou deux groupements méthyles semble favorable puisqu'elle se retrouve pour 6 des 7 produits les plus actifs. Enfin, la présence d'un atome d'hydrogène à caractère acide en position R¹ ne paraît guère influencer l'activité, seuls les produits **17** et **32** possèdent cette caractéristique (Tableau I).

L'activité hypotriglycéridémiante se révèle dans l'ensemble inférieure à celle du fénofibrate puisque seuls les dérivés **27** et **31** se situent au-delà de 80%. De cet ensemble de résultats, il est difficile de dégager des relations entre la structure des produits et leurs propriétés hypotriglycéridémiantes, on peut cependant signaler que l'activité de l'ensemble des dérivés benzoylés (**17**–**22**) se situe entre 68 et 78% (Tableau I).

Quant à l'augmentation du cholestérol des HDL, dont on sait qu'elle représente un facteur essentiel dans la prévention de l'athérosclérose, elle est retrouvée pour la quasi-totalité des produits, mais le plus souvent inférieure à celle engendrée par le fénofibrate. Ici encore, le produit **31** s'avère le plus intéressant avec un degré d'activité identique à celui du produit de référence (Tableau I).

Les produits **18**, **27** et **31** ont fait l'objet d'une étude complémentaire chez la Souris rendue hypercholestérolémique par un régime approprié [18]. Le choix de ces produits a été réalisé essentiellement en fonction de leur structure chimique (nature des substituants en 2, 4 et 7) et de leur activité dans le test au triton. Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau II et sont exprimés en pourcentage de variation par rapport au lot témoin

Tableau II. Activité normolipémiante chez la Souris soumise à un régime hypercholestérolémique.

Produit testé Posologie/Jour	Poids J ₀ (g)	Poids J ₇ (g)	Poids J ₁₅ (g)	Poids foie poids J ₁₅ %	CT (%)	HDLC (%)	HDLC/CT (%)	TG ^a (%)	Phospholipides (%)
Fénofibrate 300 mg/kg	27,2	24,7	25,7	+25,8	-40	+23	+15,4	-20,2	+18,6
Gemfibrozil 300 mg/kg	27,1	25,4	28,1	+13,9	- 8,5	+15	- 1,4	+ 5,0	+13,5
18 300 mg/kg	27,9	24,4	27,4	+ 7,1	-19,5	+28	+ 1,4	-25,1	+21,0
27 300 mg/kg	27,9	24,8	26,0	+ 6,3	-45,8	+31	+18,5	-10,5	+10,5
31 300 mg/kg	27,6	25,9	28,7	+ 7,4	-23,5	+11	+ 7,4	-29,6	+25,7

^aTriglycérides.

hypercholestérolémique. Le produit **27**, qui possède un substituant chloro-4 benzoyle en position 7 s'avère ici le plus intéressant: son action hypocholestérolémique (45%) est voisine de celle du fénofibrate (40%) mais il présente sur ce dernier l'avantage d'une augmentation plus importante du cholestérol des HDL (31—23%) avec un pourcentage d'augmentation du poids du foie nettement inférieur (6—25%). Les dérivés **18** et **31** ont une action hypocholestérolémique 2 fois plus faible environ qui s'accompagne d'une élévation du HDL cholestérol de façon nettement plus importante pour le composé **18**.

Les médicaments normolipémiants étant généralement utilisés durant de nombreuses années, leur innocuité s'avère essentielle.

Il est donc intéressant de souligner les résultats des essais de toxicité réalisés sur l'ensemble des produits préparés: dans tous les cas, la DL_{50} est supérieure à 2000 mg/kg; aucune hépatomégalie ni prolifération de peroxyosomes n'a été décelée en dehors du lot traité par le fénofibrate et les tests de mutagénicité se sont révélés négatifs.

Conclusion

Cette étude préliminaire souligne l'intérêt de la structure acyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 one-3 dans le domaine des normolipémiants. Un certain nombre de produits possèdent une activité voisine de celle du fénofibrate avec l'avantage d'une absence d'hépatomégalie. Des relations entre la structure de ces produits et leurs propriétés normolipémiants, il semble intéressant de dégager l'activité des composés **27** et **28** étroitement apparentés au fénofibrate mais également celle des dérivés **31** et **32** qui pourrait laisser supposer un mécanisme d'action différent. Des études complémentaires devraient permettre de préciser le point d'impact de ces produits sur les enzymes clés du métabolisme du cholestérol et également de rechercher d'autres éléments éventuels de pharmacomodulation.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion ont été mesurés en tubes capillaires sur un appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS de Vernaison sont conformes aux normes habituellement exigées ($\pm 0,4\%$). La pureté des échantillons a été contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice (60 F₂₅₄, Merck). Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Brucker 80 MHz (référence interne tétraméthylsilane (TMS)), les spectres IR sur un spectrophotomètre Perkin—Elmer 297. Ils sont compatibles avec les structures proposées.

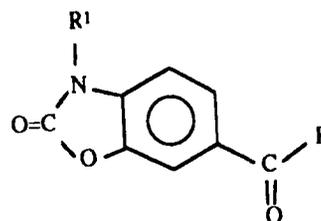
Acyl-6 benzoxazolinones 1—8 (Tableau III)

Elles ont été préparées selon le procédé décrit dans la littérature [15] pour les produits **1**, **2**, **5** et **8**. Les températures de réaction et temps d'agitation pour les composés non décrits sont respectivement: **3** (150°C, 90 min); **4** (120°C, 4 h 30); **6** (110°C, 90 min); **7** (100°C, 90 min).

Acyl-5 amino-2 phénols 9—16 (Tableau IV)

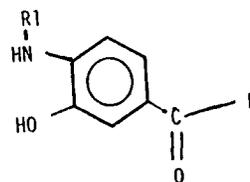
Ils ont été préparés selon le procédé décrit dans la littérature [16] pour les produits **9**, **10**, **13** et **16**. Le temps de chauffage est identique pour les composés non décrits **11**, **12**, **14**, **15**.

Tableau III. Acyl-6 benzoxazolinones.



N°	R ¹	R	F°C	Solvant recristallisation	Rdt%	Analyse centésimale
1	H	C ₆ H ₅	169-170	Benzène	65	C, H, N, O
2	CH ₃	C ₆ H ₅	147-149	Alcool à 95°	70	C, H, N, O
3	H	C ₆ H ₄ Cl (p)	264	Alcool à 95°	85	C, H, N
4	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (p)	188-190	Alcool à 95°	80	C, H, N, O, Cl
5	CH ₃	CH ₃	166-168	Alcool à 95°	70	C, H, N, O
6	H	C ₃ H ₇	154-156	Benzène	85	C, H, N, O
7	CH ₃	C ₃ H ₇	160-162	Acétone	80	C, H, N, O
8	CH ₃		179	Alcool à 95°	60	C, H, N, O, S

Tableau IV. Acyl-5 amino-2 phénols.

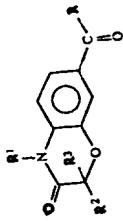


N°	R ¹	R	F°C	Solvant recristallisation	Rdt%	Analyse centésimale
9	H	C ₆ H ₅	164	Alcool dilué (1/1)	80	C, H, N
10	CH ₃	C ₆ H ₅	165	Alcool à 95°	85	C, H, N
11	H	C ₆ H ₄ Cl (p)	196-198	Alcool dilué (1/1)	80	C, H, N, Cl
12	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (p)	144	Alcool à 95°	85	C, H, N, Cl
13	CH ₃	CH ₃	169-170	Alcool à 95°	60	C, H, N
14	H	C ₃ H ₇	118-120	Benzène	60	C, H, O, N
15	CH ₃	C ₃ H ₇	130	Benzène ou alcool dilué 1/2	70	C, H, O, N
16	CH ₃		198	Alcool à 95°	70	C, H, N, O, S

Acyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 17—36 (Tableau V)

A une solution de 0,03 mol d'acyl-5-amino-2 phénol dans 60 ml de diméthyl sulfoxyde (DMSO), ajouter sous agitation magnétique 0,03 mol d'éthylate de sodium puis, goutte à goutte, 0,03 mol de l'ester α halogéné. Poursuivre l'agitation pendant 3 h à température ambiante puis verser le milieu réactionnel dans 500 ml d'eau glacée. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans le solvant approprié.

Tableau V. Acyl-7 benzoxazolin-1,4 ones-3.



N°	R ¹	R ²	R ³	R	% Rdt	F°C	Solvant de recristallisation	Analyse centésimale	¹ H - R.M.N. (Solvant : A : d 6 -D.M.S.O., B : CDCl ₃) δ (ppm)
17	H	H	H	C ₆ H ₅	75	208-210	Acétone	C, H, N, O	4,6(s,2H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,9(m,7H) ; 11,1(s,1H) ; A
18	H	CH ₃	H	C ₆ H ₅	75	158-160	Ethanol à 95°	C, H, N, O	1,6(d,3H) ; 4,7(q,1H) ; 6,9(d,1H) ; 7,4-7,9(m,7H) ; 9,6(s,1H) ; B
19	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	70	212	Acétone	C, H, N, O	1,4(s,6H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,8(m,7H) ; 11(s,1H) ; A
20	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	80	118	Méthanol	C, H, N, O	3,4(s,3H) ; 4,6(s,2H) ; 7,1(d,1H) ; 7,5-7,9(m,7H) ; B
21	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	75	128	Méthanol	C, H, N, O	1,5(d,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,6 (q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,5-7,8(m,7H) ; B
22	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	75	122-124	Méthanol	C, H, N, O	1,5(s,6H) ; 3,4(s,3H) ; 7(d,1H) ; 7,5-7,9(m,7H) ; B
23	H	H	H	C ₆ H ₄ Cl (p)	50	242	Acétate d'éthyle	C, H, N, Cl	4,6(s,2H) ; 7(d,1H) ; 7,3-7,8(m,6H) ; 11(s,1H) ; A
24	H	CH ₃	H	C ₆ H ₄ Cl (p)	60	185	Acétone	C, H, N, O, Cl	1,5(d,3H) ; 4,7(q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,3-7,8(m,6H) ; 11(s,1H) ; A
25	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (p)	60	185	Ethanol à 95°	C, H, N, O, Cl	1,5(s,6H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,8(m,6H) ; 9,7(s,1H) ; B
26	CH ₃	H	H	C ₆ H ₄ Cl (p)	70	190	Benzène	C, H, N, Cl	3,4(s,3H) ; 4,6(s,2H) ; 7,1(d,1H) ; 7,4-7,8(m,6H) ; B
27	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₄ Cl (p)	70	113-115	Ethanol absolu	C, H, N, Cl	1,5(d,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,6(q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,8(m,6H) ; B
28	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (p)	60	130-132	Ethanol absolu	C, H, N, Cl	1,4(s,6H) ; 3,4(s,3H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,8(m,6H) ; B
29	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	85	104-105	Cyclohexane	C, H, N, O	1(t,3H) ; 1,7(m,2H) ; 2,9(t,2H) ; 3,4(s,3H) ; 4,6(s,2H) ; 7(d,1H) ; 7,5(d,d,1H) ; 7,7 (d,1H) ; B
30	CH ₃	CH ₃	H	C ₃ H ₇	75	84	Hexane	C, H, N, O	1(t,3H) ; 1,6(d,3H) ; 1,7 (m,2H) ; 2,8(t,2H) ; 3,4(s,3H) ; 4,7(q,1H) ; 7,1(d,1H) ; 7,7(d,d,1H) ; 7,8(d,1H) ; B
31	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	75	80	Hexane	C, H, N, O	1(t,3H) ; 1,5(s,6H) ; 1,7(m,2H) ; 2,8(t,2H) ; 3,4(s,3H) ; 7(d,1H) ; 7,6(d,d,1H) ; 7,7(d,1H) ; B
32	H	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	70	137-139	Méthanol	C, H, N, O	1(t,3H) ; 1,6(s,6H) ; 1,8(m,2H) ; 2,9(t,2H) ; 7,4(d,1H) ; 8(s,1H) ; 8,1(d,1H) ; 9,9(s,1H) ; B
33	CH ₃	CH ₃	H		75	122	Isopropanol	C, H, N, O, S	1,5(d,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,6(q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,2-7,9(m,5H) ; B
34	CH ₃	H	H	CH ₃	75	150	Méthanol	C, H, N, O	2,6(s,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,6(s,2H) ; 7(d,1H) ; 7,6(d,d,1H) ; 7,7(d,1H) ; B
35	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	80	132-134	Méthanol	C, H, N, O	1,6(d,3H) ; 2,6(s,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,7(q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,6(d,d,1H) ; 7,7(d,1H) ; B
36	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	75	100-102	Ethanol absolu	C, H, N, O	1,5(s,6H) ; 2,6(s,3H) ; 3,4(s,3H) ; 7(d,1H) ; 7,6(d,d,1H) ; 7,7(d,1H) ; B
37	CH ₃	H	H	-CH=CH-C ₆ H ₅	70	134-136	Ethanol absolu	C, H, N, O	3,4(s,3H) ; 4,6(s,2H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,8(m,9H) ; B
38	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-C ₆ H ₅	70	135	Ethanol absolu	C, H, N	1,5(d,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,7(q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,4-8(m,9H) ; B
39	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-CH=CH-C ₆ H ₅	65	136-138	Ethanol absolu	C, H, N	1,5(s,6H) ; 3,4(s,3H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,8(m,9H) ; B
40	CH ₃	H	H	-CH=CH-C ₆ H ₄ Cl (p)	70	209	Acétone	C, H, N, O, Cl	3,4(s,3H) ; 4,7(s,2H) ; 7,1(d,1H) ; 7,3-7,8(m,8H) ; A
41	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-C ₆ H ₄ Cl (p)	70	125	Ethanol absolu	C, H, N, Cl	1,5(d,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,7(q,1H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,9(m,8H) ; B
42	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-CH=CH-C ₆ H ₄ Cl (p)	65	166-167	Ethanol absolu	C, H, N, Cl	1,5(s,6H) ; 3,4(s,3H) ; 7(d,1H) ; 7,4-7,9(m,8H) ; B
43	CH ₃	H	H	-CH=CH-C ₆ H ₄ OH (p)	70	222-225	Acétone	C, H, N, O	3,4(s,3H) ; 4,6(s,2H) ; 6,9(d,2H) ; 7,4(d,1H) ; 7,6-8(m,6H) ; A
44	CH ₃	CH ₃	H	-CH=CH-C ₆ H ₄ OH (p)	75	226	Acétone	C, H, N, O	1,5(d,3H) ; 3,4(s,3H) ; 4,8(q,1H) ; 6,9(d,2H) ; 7,2(d,1H) ; 7,6-8(m,6H) ; A
45	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-CH=CH-C ₆ H ₄ OH (p)	60	228	Acétone	C, H, N, O	1,4(s,6H) ; 3,4(s,3H) ; 6,9(d,2H) ; 7,3(d,1H) ; 7,5-8(m,6H) ; 10(s,1H) ; A

Cinnamoyl-7 dihydro-2,3 benzoxazin-1,4 ones-3 37—45 (Tableau III)
 A une solution de 0,03 mol d'acétyl-7 benzoxazin-1,4 one-3 dans 150 ml d'éthanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux, ajouter lentement et sous agitation magnétique 0,035 mol de l'aldéhyde choisi. Poursuivre l'agitation pendant 2 h à température ambiante. Le produit attendu précipite au sein du milieu réactionnel. Essorer et recristalliser dans le solvant approprié.

Pharmacologie

Hyperlipémie induite chez le Rat par le triton WR 1339 [17]

Les produits sont administrés pendant 6 jours consécutifs à des lots de 6 rats mâles Sprague—Dawley. L'administration est réalisée par voie orale à la dose de 300 mg/kg, sous forme de suspension dans du sirop de gomme arabique à 5%. Le groupe de référence est traité dans les mêmes conditions et à la même posologie par le fénofibrate, tandis que le lot témoin ne reçoit que le sirop de gomme arabique. Le triton WR 1339 est injecté par voie I.V. le 6^e jour, à la dose de 175 mg/kg et les animaux sont sacrifiés le 7^e jour après 24 h de jeûne. Le sang est alors prélevé pour le bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, cholestérol HDL, Apo B). Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage de variation par rapport aux valeurs du lot témoin.

Hypercholestérolémie induite chez la Souris par un régime [18]

Les produits sont administrés à des lots de souris femelles OF1 Iffa—Credo d'un poids initial de 26 à 29 g et rendues hypercholestérolémiques par un régime approprié: U.A.R. 214B [18].

L'administration est réalisée par voie orale pendant 15 jours consécutifs à la dose de 300 mg/kg, les composés étant mis en suspension dans une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose à 1%. Deux lots traités dans les mêmes conditions et à la même posologie par le fénofibrate et le gemfibrozil servent de référence et le lot témoin ne reçoit que le véhicule. Les souris sont pesées à J₀, J₈ et J₁₅, elles sont sacrifiées à J₁₅ après 18 h de jeûne. Le foie est prélevé, pesé et fixé pour examen anatomopathologique. Le sang est également prélevé pour la réalisation du bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, cholestérol HDL, phospholipides). Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage de variation par rapport aux valeurs du lot témoin hypercholestérolémique.

Toxicologie

Toxicité aiguë

Elle a été évaluée chez des rats Wistar des deux sexes après administration par voie orale de doses croissantes de produits jusqu'à 2000 mg/kg.

Hépatotoxicité

Des examens histopathologiques et morphométriques ont été réalisés sur les foies des animaux prélevés après 15 jours de traitement à la posologie quotidienne de 300 mg/kg.

Mutagenicité

Elle a été recherchée par le test d'Ames [19] et par la technique du micronucleus [20].

Références

- 1 Neubeck W., Weiland H., Andreas H. Muller, P., Baggio G. & Seidel D. (1977) *Clin. Chem.* 23, 1296—1300
- 2 Kita T., Brown M.S., Watanabe Y. & Goldstein J.L. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 2268—2272
- 3 Riesen W.F., Mordasini R., Salzman C. & Gurtner H.P. (1983) *dans: Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis* Elsevier Biomedical Press, New York, pp. 129—134
- 4 Sniderman A., Shapiro S., Marpole D., Skinner B., Teng B. & Kwiterovich P.O. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 604—608
- 5 Ducimetière P., Richard J.L., Claude J.R. & Warnet J.M. (1981) *dans: Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque* INSERM, Paris, pp. 000
- 6 Gordon T., Kannel W.B., Castelli W.P. & Dawber T.R. (1981) *Arch. Intern. Med.* 141, 1128—1131
- 7 Witiak D.T., Stratford E.S., Nazareth R., Wagner G. & Feller D.R. (1971) *J. Med. Chem.* 14, 754—766
- 8 Newman H.A., Heilman W.P. & Witiak D.T. (1973) *Lipids* 8, 378—384
- 9 Witiak D.T., Heilman W.P., Sankarappa S.K., Cavestri R.C. & Newman H.A. (1975) *J. Med. Chem.* 18, 934—942
- 10 Witiak D.T., Kuwano E., Feller D.R., Baldwin J.R., Newman H.A. & Sankarappa S.K. (1976) *J. Med. Chem.* 18, 1214—1220
- 11 Witiak D.T., Cavestri R.C., Newman H.A., Baldwin J.R. & Sober C.L. (1978) *J. Med. Chem.* 21, 1198—1202
- 12 Mentrup A., Schromm K. & Renth E. (1976) Brevet allemand, 2.429.253
- 13 Yamanaka T., Kobayakawa T., Konishi M. & Ikeda K. (1975) Brevet français 2.263.772
- 14 Pesson M. & Techer H. (1969) Brevet français 1.560.628
- 15 Bonte J.P., Lesieur D., Lespagnol Ch., Plat M., Cazin J.C. & Cazin M. (1974) *Eur. J. Med. Chem.* 9, 491—496
- 16 Bonte J.P., Lesieur D., Lespagnol Ch., Cazin J.C. & Cazin M. (1974) *Eur. J. Med. Chem.* 9, 497—500
- 17 Schurr P.E., Schultz J.R. & Parkinson T.M. (1952) *Lipids* 7, 68—74
- 18 Olivier P., Plancke M.O., Marzin D., Sauzières J. & Fruchart J.C. (1988) *Atherosclerosis (sous presse)*
- 19 MacCann J. & Yamasaki E. (1975) *Mutat. Res.* 31, 347—364
- 20 *OCDE Guidelines for Testing of Chemicals Genetic Toxicology: Micronucleus* (1983) 474, 1—6