Eur. J. Med. Chem., **22** (1987) 45—57
© Elsevier, Paris

Article original

Synthèse, structure et activité hypocholestérolémiante d'une série d'acides γ-aryl, γ-oxo butyriques substitués et dérivés

Henri COUSSE, Gilbert MOUZIN, Jean-Pierre RIEU, André DELHON, Françoise BRUNIQUEL et François FAURAN

Centre de Recherche Pierre Fabre, 17, av. Jean Moulin, 81106 Castres Cedex, France

Reçu le 1-10-1985, accepté le 2 5-9-1986)

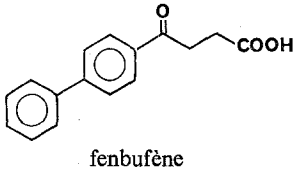
Résumé — Une série formée d'acides biphényl-4, méthylène-2 ou 3, oxo-4 butyriques substitués, de leurs isomères et des acides sélectivement réduits sur le carbonyle et la double liaison a été synthétisée. Ces dérivés ont été testés comparativement pour leur activité hypolipémiante. La substitution sur le biphényle par un chlore en position 2′ conduit au dérivé possédant un effet maximum (itanoxone **1h**). Les γ-céto acides butène-2 oïques isomères et hydrogénés conservent une bonne activité si le méthyle est en position 2 sur la chaîne (dérivés **3**, **5** et **6**). Les esters et surtout les amides dérivés sont moins actifs. La réduction partielle ou totale du carbonyle en alcool ou en CH_2 conduit à des acides dont l'activité est diminuée de moitié à l'exception des acides γ-hydroxy α-méthylène butyriques qui sont inactifs. L'itanoxone **1h** peut être considéré comme le prototype d'une nouvelle classe d'hypocholestérolémiants.

Summary — Synthesis, structure and hypocholesterolemic activity of a series of substituted 4-aryl, 4-oxo butyric acids. *A series of substituted 4-biphenyl, 2 or 3-methylene 4-oxo butyric acids, their isomers and acids selectively reduced on carbonyl and double bond were synthesized and their hypolipidemic actions were comparatively tested. Substitution on biphenyl by chlorine in position 2′ gave the derivative with maximal effect (itanoxone* **1h**). *4-Keto, 2-butenoic acid isomers and their hydrogenated homologues presented good activity when the methyl group was in position 2 of the aliphatic chain (compounds* **3, 5** *et* **6**). *Esters, and mainly amide derivatives, were less active. Partial or total reduction of carbonyl into alcohol or CH_2 gave acids which were half as active, except for 4-hydroxy, 2-methylene butyric acids which were inactive. Itanoxone* **1h** *can be considered as the prototype of a new class of hypocholesterolemic substances.*

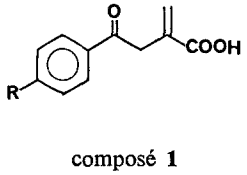
itanoxone / metbufene / hypocholesterolemic / structure—activity

Introduction

Si l'association entre les taux plasmatiques de cholestérol et les coronaropathies était bien établie [1], elle vient d'être confirmée par la publication des résultats statistiquement significatifs de trois études multicentriques de longue durée [2—5] portant sur une population élevée. Cette relation a été à l'origine des recherches intensives menées récemment pour la découverte de médicaments normolipémiants. Le grand nombre de composés commercialisés ou en développement, au mécanisme d'action différent, a justifié une mise au point générale [6]. La majorité des hypocholestérolémiants développés renferme un noyau aromatique sur lequel est greffé une fonction carboxylique, par l'intermédiaire ou non d'une chaîne carbonée [6]. Dans le cadre de ces recherches et par suite de notre expérience des réactions de Friedel—Crafts [7, 8], nous nous sommes intéressés aux acides aryl-4, oxo-4 butyriques. Ces acides sont surtout connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires comme le fenbufène [9, 10] ou certains



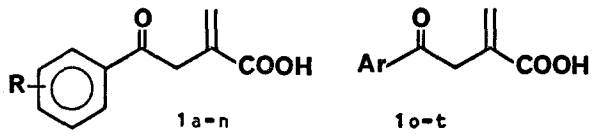
fenbufène



composé **1**

esters comme hypocholestérolémiants [11]. Ces γ-céto acides sont généralement préparés par ouverture des anhydrides succiniques (substitués ou non) avec un dérivé aromatique [12]. Pour apporter l'originalité structurale, nous avons recherché des anhydrides succiniques non symétriques peu onéreux et susceptibles d'une ouverture régiosélective par réaction de Friedel—Crafts. Notre choix s'est porté sur l'anhydride itaconique qui avait été utilisé au cours de travaux antérieurs [13]. Nous avons ainsi préparé une série d'acides biphényl-4, méthylène-2, oxo-4 butyriques **1** [14, 15] dans lesquels la présence d'une double liaison pouvait apporter une nouvelle voie métabolique. Nous exposons dans ce mémoire la synthèse et les propriétés

Tableau I. Acides **1.**



1a-n 1o-t

n°	R	Méthode	Rdt.	Point Fusion	Formule brute-PM*	Activité Hypocholestérolém.**
1a	H	A1	56 %	165°	$C_{11}H_{10}O_3$ 190,20[a]	0
1b	MeO-4	A1	76 %	140°	$C_{12}H_{12}O_4$ 220,22[a]	0
1c	Cl-4	A1	79 %	150°	$C_{11}H_9ClO_3$ 224,64[b]	0
1d	$(CH_2)_5$-CH-4	A1	36 %	149°	$C_{17}H_{20}O_3$ 272,34[a]	0
1e	C_6H_5O-4	A1	65 %	148°	$C_{17}H_{14}O_4$ 289,28[a]	0
1f	C_6H_5-4	A3	85 %	242-3°	$C_{17}H_{14}O_3$ 266,28[a]	- 27 %
1g	(F-2C_6H_4)-4	A1	60 %	207°	$C_{17}H_{13}FO_3$ 284,28[c]	- 25 %
1h	(Cl-2C_6H_4)-4	A1	62 %	212-4°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74c	- 20 % à 100 mg/kg - 39 % à 200 mg/kg - 50 % à 300 mg/kg
1i	(Cl-3C_6H_4)-4	A1	50 %	190°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74[b]	0
1j	(Cl-4C_6H_4)-4	A1	46 %	197°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74[b]	+ 67 %
1k	(Br-2C_6H_4)-4	A1	28 %	208°	$C_{17}H_{13}BrO_3$ 345,20[d]	0
1l	(Br-4C_6H_4)-4	A1	77 %	188°	$C_{17}H_{13}BrO_3$ 345,20[d]	+ 41 %
1m	(MeO-4C_6H_4)-4	A1	40 %	228-9°	$C_{18}H_{16}O_4$ 296,32[a]	0
1n	(NH_2-2C_6H_4)-4	A4	42 %	215°	$C_{17}H_{15}NO_3$ 281,30[e]	- 17 %
1o	fluorényl-2	A1	65 %	237°	$C_{18}H_{14}O_3$ 278,29[a]	0
1p	dibenzofuranny1-3	A1	50 %	200-2°	$C_{17}H_{12}O_4$ 280,27[a]	0
1q	naphtyl-2	A1	86 %	144°	$C_{15}H_{12}O_3$ 240,26[a]	- 43 %
1r	tétrahydro-5,6,7,8,naphtyl-2	A1	72 %	123°	$C_{15}H_{16}O_3$ 244,29[a]	- 41 %
1s	méthoxy-2 naphtyl-1	A1	25 %	192°	$C_{16}H_{14}O_4$ 270,28[a]	+ 10 %
1t	méthoxy-4 naphtyl-1	A1	59 %	190°	$C_{16}H_{14}O_4$ 270,28[a]	- 50 %
	CLOFIBRATE					- 38 %
	FENOFIBRATE					- 20 % à 100 mg/kg - 12 % à 200 mg/kg

*Analyses: a) C, H, acidimétrie; b) C, H, Cl, acidimétrie; c) C, H, F, acidimétrie; d) C, H, Br, acidimétrie; e) C, H, N, acidimétrie; **Pourcentage de variation du taux plasmatique de cholestérol par rapport aux témoins généralement à la dose de 300 mg/kg. NT: non testé.

hypocholesterolémiantes de ces composés et des différents isomères en analysant l'influence de la substitution sur le noyau aromatique et de la position de la double liaison. Cette étude a été élargie aux acides biphényl-4 butyriques substitués, saturés ou non, dérivant des précédents où le carbonyle en 4 est partiellement réduit en hydroxyle ou totalement réduit en CH_2. Ces acides représentent en effet une partie des métabolites intermédiaires qui pourraient se former lors du métabolisme de l'itanoxone **1** ou de ses analogues [16].

Chimie

Les acides aryl-4, méthylène-2, oxo-4 butyriques **1** *para* substitués sur le phényle réactif (Tableau I) ont été facilement préparés à partir de l'anhydride itaconique selon le procédé de Lutz et coll. modifié [17]. Contrairement à ce qui était généralement admis [17—19], nous avons montré que cette réaction n'était pas totalement univoque [20] puisque nous avons obtenu un mélange dans le rapport 80/20, déterminé par RMN, de γ-céto acides α-méthyléniques **1** et β-méthyléniques **2** facilement séparables par cristallisation (méthodes A_1 ou A_4, Schéma 1). L'acide isomère minoritaire β-méthylénique **2** (Tableau II) a été préparé d'une façon plus spécifique à partir de l'acide aryl-4, oxo-4 butyrique **13** [10] par une réaction de Mannich [21, 22] d'après la méthode B (Schéma 2). La structure des acides **1** a été confirmée dans le cas de l'itaxonone **1h** par cristallographie [23]. Les acides *trans* aryl-4 méthyl-2 oxo-4 butène-2 oïques **3** (Tableau III) ont été obtenus facilement par isomérisation en milieu basique des acides méthylène-2, **1** correspondants [17—20, 24, 25] (méthode C_1, Schéma 3). L'acide isomère sous forme *cis* est préparé à partir de l'acide *trans* par isomérisation à la lumière [17—20, 26] en solution alcoolique (méthode D, Schéma 3). Ce composé n'est pas stable sous la forme acide libre et se trouve exclusivement cyclisé en γ-hydroxybutenolide **5** [17, 20, 26]. Son isomère β-méthylé (dérivé **4**, Tableau IV) a été préparé avec un bon rendement par une réaction de Friedel—Crafts (méthode A_2, Schéma 1) à partir de l'anhydride citraconique [17, 19—20, 25—27]. Le cétoacide insaturé α-méthylé **3** est un sous-produit de la réaction. L'hydrogénation catalytique des cétoacides α-méthylène **1** ou β-méthylène **2** dans le DMF en présence d'acide acétique a fourni les cétoacides saturés correspondants **6** et **7** (Tableau V) avec un excellent rendement [17, 20, 28] selon la méthode E_1 (Schéma 4). Cette voie de synthèse

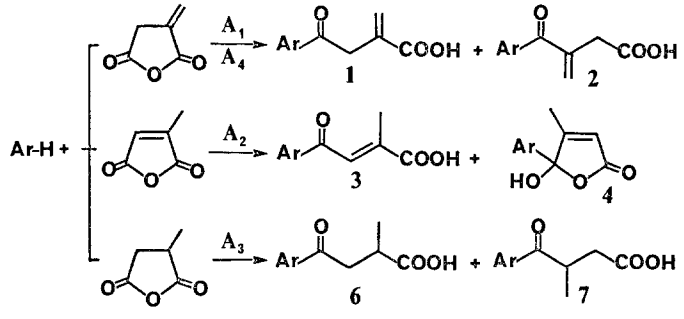


Schéma 1. Réactions de Friedel—Crafts.

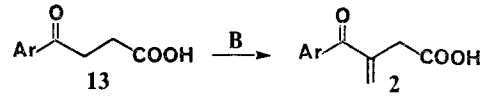


Schéma 2. Réactions de Mannich.

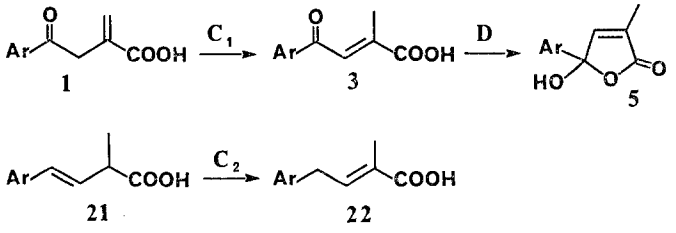
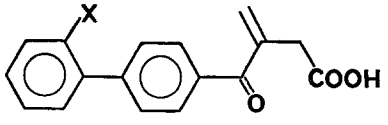


Schéma 3. Isomérisations.

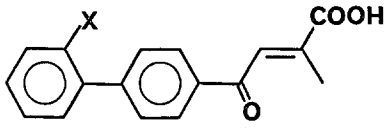
Tableau II. Acides **2**.



n°	X	Méthode	Rdt	Point de Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
2f	H	B	45 %	145°	$C_{17}H_{14}O_3$ 266,29[a]	- 50 %
2g	F	B	36 %	110-1°	$C_{17}H_{13}FO_3$ 284,28[c]	N.T.
2h	Cl	A1	10 %	121°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74[b]	- 40 % à 200 mg/kg
		B	50 %			

* et **: voir Tableau I.

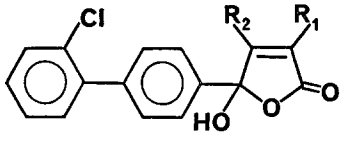
Tableau III. Acides **3**.



n°	X	Méthode	Rdt	Point de Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
3f	H	C1	50 %	178-9°	$C_{17}H_{14}O_3$ 266,30[a]	- 22 %
3g	F	C1	70 %	175°	$C_{17}H_{13}FO_3$ 284,28[c]	- 19 %
3h	Cl	C1	54 %	196°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74[b]	- 34 %

* et **: voir Tableau I.

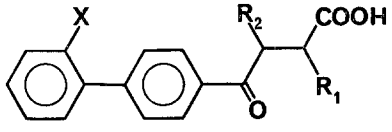
Tableau IV. Hydroxybuténolides **4** et **5**.



n°	R1	R2	Méthode	Rdt	Point de Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
4h	H	Me	A2	52 %	146°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74[b]	0 à 200 mg/kg
5h	Me	H	D	80 %	130°	$C_{17}H_{13}ClO_3$ 300,74[b]	- 20

* et **: voir Tableau I.

Tableau V. Acides **6**, **7** et **13**.



n°	X	R1	R2	Méthode	Rdt	Point Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
13f	H	H	H	A1	61 %	187°	$C_{16}H_{14}O_3$ 254,31[a]	- 40 % (toxique)
6f	H	Me	H	A3 E1 F	60 % 88 % 50 %	219°	$C_{17}H_{16}O_3$ 268,32[a]	- 29 %
7f	H	H	Me	E2	54 %	134°	$C_{17}H_{16}O_3$ 268,32[a]	0
6g	F	Me	H	E1	84 %	183°	$C_{17}H_{15}FO_3$ 286,30[c]	- 30 % (toxique)
13h	Cl	H	H	A1	87 %	176°	$C_{16}H_{13}ClO_3$ 288,73[b]	- 42 % (toxique)
6h	Cl	Me	H	E1	90 %	174°	$C_{17}H_{15}ClO_3$ 302,76[b]	- 34 %
7h	Cl	H	Me	E2	50 %	139°	$C_{17}H_{15}ClO_3$ 302,76[b]	0

* et **: voir Tableau I.

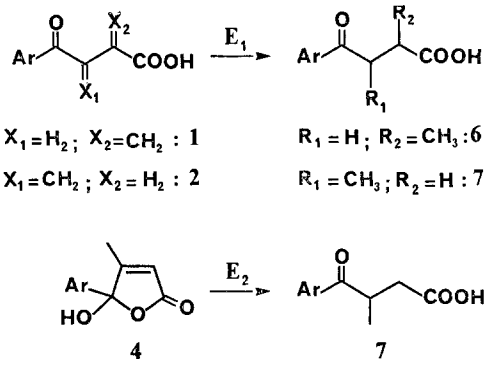


Schéma 4. Hydrogénation des doubles liaisons.

est préférable à l'ouverture moins sélective de l'anhydride pyrotartrique [29—32] par réaction de Friedel—Crafts (méthode A_3, Schéma 1). La proportion en γ-cétoacide saturé α-méthylé **6** par rapport à l'isomère β-méthylé **7** varie dans le rapport 85/15 à 70/30 lorsqu'on utilise respectivement le nitrobenzène et le dichloro-1,2 éthane comme solvant de condensation. La purification en dérivé majoritaire α-méthylé **6** par cristallisation sélective est aléatoire car ces deux cétoacides isomères **6** et **7** présentent des différences de solubilité peu marquées. Par suite de l'encombrement stérique, l'hydrogénation de l'hydroxybutenolide **4** en cétoacide saturé **7** n'est possible qu'en présence du couple zinc—acide acétique [17] selon la méthode E_2 (Schéma 4). Le cétoacide α-méthylé **6** a pu être préparé d'une manière univoque par une synthèse malonique entre une α-bromo acétophénone et le méthylmalonate de diéthyle [29, 33, 34] avec un rendement global de 75% (méthode F, Schéma 5). Cette voie de synthèse constitue

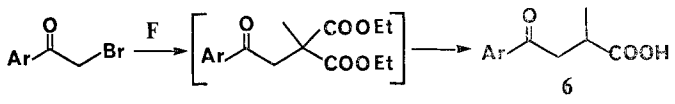
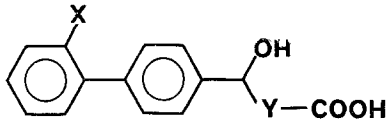


Schéma 5. Synthèse malonique.

une preuve de structure chimique directe pour les cétoacides saturés α-méthylés **6** et indirecte pour les acides α-méthylénique dérivés **1**. La réduction par le borohydrure de potassium [30] du sel de sodium des cétoacides insaturés α-méthylénique **1** ou leurs isomères entièrement conjugués **3** a permis d'accéder rapidement aux γ-hydroxyacides **16** et **17** (Tableau VI) attendus après acidification (méthode G_1, Schéma 6). Lorsque la double liaison est saturée (dérivé **6**), l'hydroxyacide formé est stable sous forme de sel **18** (méthode G_2) et se déshydrate facilement en milieu acide en la lactone correspondante **19**. La réduction des cétoacides de départ **1** selon la réaction de Clemmensen (méthode H, Schéma 7) [35, 36] conduit aux acides **20** avec un rendement de 55%. On notera que, dans ces conditions, la double liaison n'est pas réduite. Par contre, lorsque cette dernière est entièrement conjuguée (dérivé **3**), on

Tableau VI. Acides **16**, **17**, **18** et lactones **19**.



n°	X	—Y	Méthode	Rdt	Point Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
16f	H	$-CH_2-\overset{I}{C}=CH_2$	G1	68 %	163°	$C_{17}H_{16}O_3$ 268,30[a]	+ 78 %
17f	H	(E) $-CH=\overset{I}{C}-CH_3$	G1	40 %	189°	$C_{17}H_{16}O_3$ 268,30[a]	- 25 %
17g	F	(E) $-CH=\overset{I}{C}-CH_3$	G1	58 %	151°	$C_{17}H_{15}FO_3$ 286,30[c]	N.T.
16h	Cl	$-CH_2-\overset{I}{C}=CH_2$	G1	70 %	121°	$C_{17}H_{15}ClO_3$ 302,76[b]	+ 62 %
17h	Cl	(E) $-CH=\overset{I}{C}-CH_3$	G1	58 %	140°	$C_{17}H_{15}ClO_3$ 302,76[b]	- 25 %
18f	H	$-CH_2-\overset{I}{C}H-CH_3$	G2	42 %	270°inst***	$C_{17}H_{17}O_3Na$ 292,31[f]	- 23 % à 200 mg/kg
19f	H	$-CH_2-\overset{I}{C}H-CH_3$ (lactone)	G2	72 %	114°	$C_{17}H_{16}O_2$ 252,30[a]	0
19h	Cl	$-CH_2-\overset{I}{C}H-CH_3$ (lactone)	G2	63 %	70°	$C_{17}H_{15}ClO_2$ 286,76[b]	0

* et **: voir Tableau I et f) C, H, alcalimétrie; *** isolé sous forme de sel de sodium.

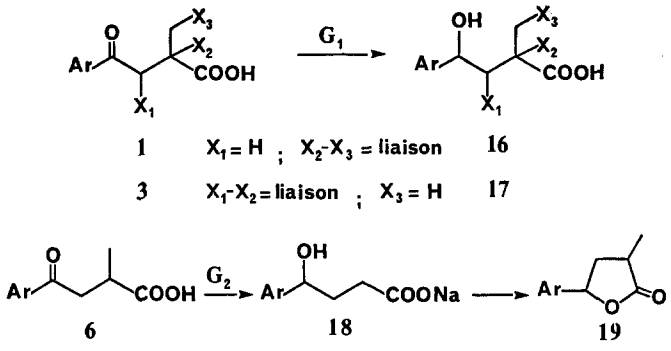


Schéma 6. Réduction des γ-cétoacides en acides alcool.

observe sa réduction simultanée avec celle de la fonction carbonyle pour donner naissance aux acides γ-aryl butyriques saturés **23**. Ces derniers acides non fonctionnels **23** (Tableau VII) sont plus facilement accessibles à partir des cétoacides saturés **6** selon le même procédé ou par réduction selon Wolf—Kishner [37—39] par l'intermédiaire des dihydro (2H) pyridazinones-3 **14** (méthode I, Schéma 8). L'utilisation de ce procédé à partir des γ-cétoacides insaturés **1** ou **3** ne permet pas de préparer les acides insaturés correspondants **22** à cause de la stabilisation des pyridazinones-3 **15** par résonance. L'application du procédé de réduction isomérisante d'Elphimoff—Felkin et Sarda [40] aux acides hydroxy-4 butène-2 oïques **17** permet d'accéder aux acides butène-3 oïques correspondant **21** avec un rendement de

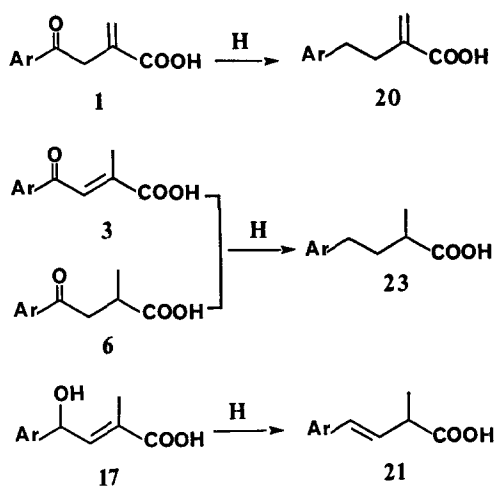
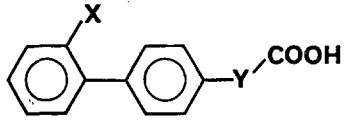


Schéma 7. Réduction des γ-céto- et γ-hydroxyacides selon le procédé de Clemmensen.

70% [41] selon une méthode analogue à celle de Clemmensen (Schéma 7). L'isomérisation de ces acides **21** en acides butène-2 oïques selon le procédé C_2 (Schéma 3) conduit à un équilibre. La séparation a pu être réalisée avec un faible rendement par chromatographie sur colonne de silice. L'estérification directe des cétoacides (Tableau VIII) en présence d'alcool en milieu acide ne peut s'appliquer qu'aux acides saturés **6** ou **7** (méthode J_1, Schéma 9)

Tableau VII. Acides **20**, **21**, **22** et **23**.



n°	X	-Y	Méthode	Rdt	Point Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
20f	H	$-CH_2-CH_2-\overset{I}{C}=CH_2$	H	52 %	129°	$C_{17}H_{16}O_2$ 252,30[a]	- 26 %
21f	H	(E) $-CH=CH-\overset{I}{C}H-CH_3$	H	75 %	175°	$C_{17}H_{16}O_2$ 252,30[a]	- 21 % à 200 mg/kg
23f	H	$-CH_2-CH_2-\overset{I}{C}H-CH_3$	H	75 %	90°	$C_{17}H_{18}O_2$ 254,31[a]	- 35 %
			I	80 %			
21g	F	(E) $-CH=CH-\overset{I}{C}H-CH_3$	H	62 %	98°	$C_{17}H_{15}FO_2$ 270,30[c]	- 24 % à 200 mg/kg
20h	Cl	$-CH_2-CH_2-\overset{I}{C}=CH_2$	H	55 %	104°	$C_{17}H_{15}ClO_2$ 286,76[b]	- 30 %
21h	Cl	(E) $-CH=CH-\overset{I}{C}H-CH_3$	H	70 %	100°	$C_{17}H_{15}ClO_2$ 286,76[b]	- 21 % à 200 mg/kg
22h	Cl	(E) $-CH_2-CH=\overset{I}{C}-CH_3$	C2	20 %	127°	$C_{17}H_{15}ClO_2$ 286,76[b]	N.T.
23h	Cl	$-CH_2-CH_2-\overset{I}{C}H-Me$	H	60 %	88°	$C_{17}H_{17}ClO_2$ 288,78[b]	- 17 %
			I	77 %			

* et **: voir Tableau I.

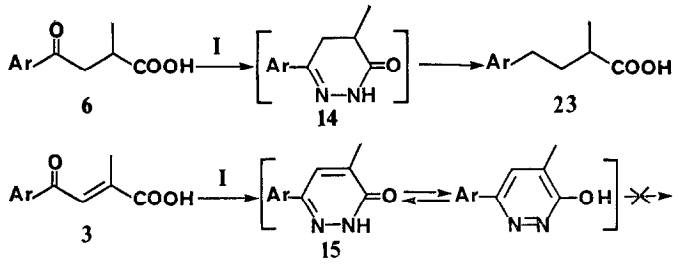


Schéma 8. Réduction selon Wolff—Kishner.

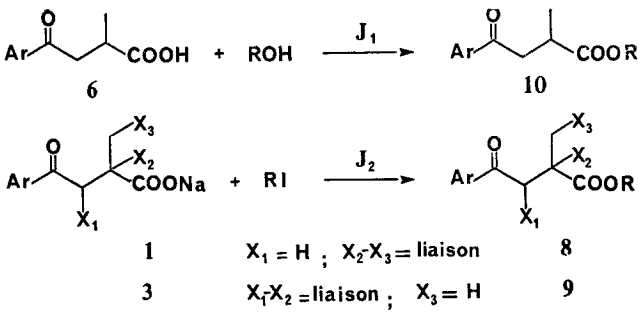
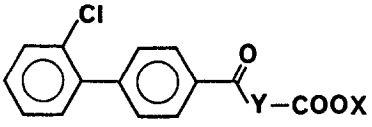


Schéma 9. Préparation des γ-cétoesters.

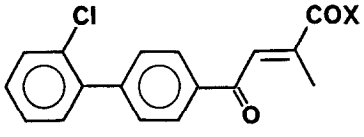
Tableau VIII. Esters **8**, **9** et **10**.



n°	X	-Y	Méthode	Rdt	Point Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
8h	Et	$-CH_2-\overset{\vert}{C}=CH_2$	J2	56 %	80°	$C_{19}H_{17}ClO_3$ 328,80[b]	- 25 %
8h'	Me	$-CH_2-\overset{\vert}{C}=CH_2$	J2	76 %	86°	$C_{18}H_{15}ClO_3$ 314,77[b]	- 10 %
9h	Et	(E) $-CH=\overset{\vert}{C}-CH_3$	J2	86 %	73°	$C_{19}H_{17}ClO_3$ 328,80[b]	- 25 %
10h'	Me	$-CH_2-\overset{\vert}{C}H-CH_3$	J1	86 %	78°	$C_{18}H_{17}ClO_3$ 316,78[b]	0

* et **: voir Tableau I.

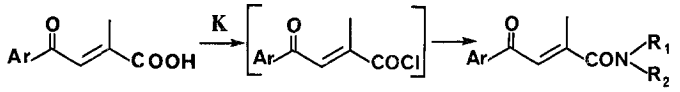
Tableau IX. Chlorure **11** et amides **12**.



n°	X	Méthode	Rdt	Point Fusion	Formule Brute et PM*	Activité ** Hypocholestérol.
11h	Cl-	K	74 %	96°	$C_{17}H_{12}Cl_2O_2$ 319,19[b]	N.T.
12h1	NH_2-	K	88 %	180°	$C_{17}H_{14}ClNO_2$ 299,77[g]	0
12h2	m-$CF_3C_6H_4$-NH-	K	70 %	179°	$C_{24}H_{17}ClF_3NO_2$ 443,80[h]	0
12h3	Me-N⟨⟩N-	K	52 %	218°	$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$,HCl 419,35[g]	+ 27 %
12h4	$HOCH_2CH_2NH$-	K	53 %	118°	$C_{19}H_{18}ClNO_3$ 343,81[g]	0
12h5	N-N ‖ N-NH >-NH-	K	46 %	) 260°	$C_{18}H_{14}ClN_5O_2$ 367,78[g]	0

* Analyses: voir Tableau I et g) C, H, N, Cl; h) C, H, N, Cl, F; **: voir Tableau I.

car elle fournit avec les autres cétoacides un mélange d'isomères. L'action d'un diazoalcane [24] sur les cétoacides insaturés **1** ou **3** est aussi à éviter puisqu'un excès de réactif peut s'additionner sur la double liaison [42]. Ces cétoesters insaturés peuvent être facilement préparés à température ordinaire à partir des sels de sodium des acides en présence d'un iodure d'alkyle dans le diméthyl acétamide (méthode J_2, Schéma 9). L'action du pentachlorure de phosphore sur les cétoacides entièrement conjugués **3** en milieu apolaire donne le chlorure d'acide correspondant **11** [43, 44] qui se condense facilement avec les amines [43]. Les amides obtenus (Tableau IX) sont préférentiellement sous forme *trans*, l'isomère *cis* qui se forme lentement à la lumière du jour est facilement éliminé par cristallisation (méthode K, Schéma 10).



3 11 12

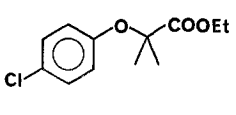
Schéma 10. Préparation des γ-cétobuténamides.

Biologie

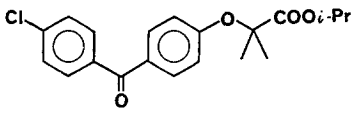
Le rat normolipidémique a été choisi comme modèle expérimental dans la recherche des drogues hypocholestérolémiantes car sa valeur a été généralement admise comme l'ont montré Muller et Cortesi [45]. Les différents composés étudiés sont administrés à des rats mâles Sprague—Dawley, n'ayant jamais reçu de traitement, pendant quatre jours consécutifs, généralement à la posologie de 300 mg/kg/jour par voie orale, selon la technique de Buchanan et coll. [46]. Le sang des animaux est prélevé au cinquième jour après un jeûne de 16 h et le cholestérol plasmatique total est dosé. Les résultats sont exprimés par le pourcentage de variation du taux de cholestérol des animaux traités par rapport aux témoins. D'après ces auteurs [46], les substances qui, après quatre jours consécutifs d'administration orale à raison de 400 mg/kg/jour, abaissent le cholestérol total plasmatique d'au moins 20% chez le rat normocholestérolémique sont considérées comme actives et doivent être étudiées à des doses inférieures. Bien que de structure chimique différente de nos produits étudiés, le clofibrate et le fénofibrate ont été choisis comme substances de référence en raison de l'importance de leur utilisation en thérapeutique humaine. Les résultats biologiques sont exposés dans les Tableaux I—IX.

Discussion — Relations Structure—Activité

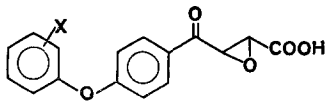
Les résultats pharmacologiques relatifs aux cétoacides α-méthylénique répertoriés dans le Tableau I permettent de mettre en évidence l'influence de la substitution du noyau aromatique sur la variation du taux de cholestérol. D'une manière générale les dérivés monophénylés sont inactifs (**1a**, **b** et **c**) même s'ils sont substitués par un cyclohexyle (**1d**) ou un reste phénoxy (**1e**). Ces résultats sont en accord avec ceux [47] d'une série de structure voisine **24** sauf pour le dérivé X = H qui est actif contrairement au dérivé **1e**.



clofibrate



fénofibrate



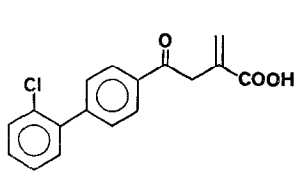
24

Dès que l'on passe au système biphényle ou naphtyle, on observe une bonne activité (**1f, g, h, p, q, r** et **t**). Cependant celle-ci dépend beaucoup de la nature et de la position du substituant. Avec le support biphényle, c'est le chlore qui produit l'effet le plus favorable dans le cas d'une substitution en *ortho* (dérivé **1h**). La position de ce substituant est primordiale puisqu'on note une perte d'activité pour le dérivé *meta*-chloré **1i**, tandis que le composé *para*-chloré **1j** provoque au contraire une hausse du taux de cholestérol de 67%. Ces résultats sont confirmés avec les dérivés *ortho*- (**1k**) et *para*-bromés (**1l**) alors que le dérivé *para*-méthoxylé **1m** est inactif. Ces résultats sont en accord avec ceux de la série analogue **24** dans le cas du dérivé *meta*-chloré (X=Cl) tandis que les valeurs sont inversées pour les positions *ortho* et *para*, comme dans le cas du clofibrate [48] pourtant de structure différente. Comme le support biphényle apportait une activité optimale dans cette série, nous avons volontairement limité le reste de notre travail à ce vecteur de façon à étudier l'influence structurale de la chaîne aliphatique sur l'activité biologique. Dans le cas des cétoacides isomères insaturés, la position de la double liaison influe peu sur l'activité lorsque le méthylène est en β (dérivés **2f** et **2h**, Tableau II). L'activité hypocholestérolémiante est moindre lorsque la double liaison est entièrement conjuguée avec le reste carbonyle et la fonction acide dans le cas de l'isomère *trans* (**3f, g** et **h**, Tableau II). L'isomère *cis*, sous forme d'hydroxybutanolide, ne conserve une bonne activité que si le méthyle est en α de la fonction lactone (**4h**, Tableau IV). Quand la double liaison est saturée (**6**, **7** et **13**, Tableau V), la position du méthyle est primordiale. Les cétoacides α-méthylés **6f, g** et **h**, conservent une bonne activité comme dans le cas des homologues *cis* insaturés, alors que l'activité est nulle pour les isomères β-méthylés **7f** et **h**. Néanmoins, l'effet hypocholestérolémiant des dérivés **6** et **13** est largement dépassé par l'activité anti-inflammatoire et antalgique qui apparaît au vingtième de la dose précédente. Ces composés sont en effet des analogues structuraux de l'acide bucloxique [49], du furobufène [50] et du fenbufène [9, 10]. Les acides γ-oxo α-méthyl butyriques constituent une nouvelle série chimique où le metbufène **6f** a été sélectionné pour son activité anti-inflammatoire [28]

et fait actuellement l'objet d'expérimentations cliniques. Les γ-hydroxyacides dérivés insaturés **16** et **17** (Tableau VI) sont moyennement actifs si la double liaison est positionnée sur la chaîne principale (**17f** et **h**) tandis que leurs isomères α-méthyléniques (**16f** et **h**), induisent une augmentation du taux de cholestérol et une hépatotoxicité (plasmas jaunes). Le sel de sodium de l'hydroxyacide saturé **18f** conserve une bonne activité. Toutefois, ces hydroxyacides, à l'image des homologues non méthylés, [51, 52], possèdent une composante anti-inflammatoire notable. Contrairement aux γ-hydroxyacides précédents, la réduction totale du carbonyle en CH_2 n'entraîne pas de différence d'activité hypocholestérolémiante importante entre les acides butyriques α-méthylène **20f** et **h** et butène-3 oïque **21f**, **g** et **h** ou les analogues saturés **23f** et **h**. L'effet biologique sur la baisse du taux de cholestérol plasmatique est encore notable. Cependant les acides biphényl-4 méthyl-2 butène-3 oïques **21** sont surtout caractérisés par une puissante activité anti-inflammatoire et antalgique [41] voisine de celle du flurbiprofène [53]. Cette forte activité anti-inflammatoire des acides biphénylyl-4 méthyl-2 butène-3 oïques **21f**, **g** et **h** qui ne se différencient des acides *p*-biphényl-2 propioniques que par l'introduction d'une double liaison entre le reste aromatique et la chaîne propionique peut s'expliquer par un effet de vinylogie [54]. Les esters **8** et **9** des cétoacides sont moins actifs que les acides libres correspondants (Tableau VIII) conformément aux résultats obtenus par Tomisawa et coll. [47] dans la série époxyde **24** analogue (X = 4Cl). La stabilité des esters est en effet exaltée par la présence de la double liaison conjuguée au carbonyle [55] et par l'encombrement stérique. L'inactivité de la lactone **19h** découle des observations précédentes. Les amides sont pour les mêmes raisons dépourvus d'activité (Tableau IX).

Conclusion

L'étude des relations structure—activité de cette série chimique fait apparaître l'importance du groupement chloro-2′ biphényl-4 carbonyle pour induire la baisse du taux de cholestérol. Cette activité est exaltée par la présence du groupement méthylène sur la chaîne du γ-céto acide butyrique. L'itanoxone **1h** a été sélectionné pour ses bonnes propriétés pharmacologiques (56, 61) associées à une faible toxicité aiguë (DL_{50} par voie orale de 2,4 g/kg et 1,5 g/kg respectivement chez le rat et la souris) [56].



itanoxone **1h**

La baisse du taux de cholestérol plasmatique qui apparaît dès la dose de 30 mg/kg par voie orale chez le rat normocholestérolémique induit une relation dose—effet très nette lors du test de 4 jours. Cet effet hypocholestérolémiant est supérieur à celui du clofibrate et de l'ordre du fénofibrate [56]. Il a aussi été confirmé sur le test de 11 jours avec un pronostic favorable à l'itanoxone par rapport au clofibrate se traduisant notamment par une augmentation moins marquée du poids du foie et du nombre de peroxysomes hépatiques. Sur le rat rendu hyperlipidemique par le Triton WR 1339 selon la méthode de Freyss-Begin et Lechat [62], l'activité hypocholestérolémiante de l'itanoxone est proportionnelle à la dose administrée [56] et supérieure à celle du clofibrate et du fénofibrate. Ce dérivé **1h** induit également une baisse des triglycérides significative à partir de la dose de 100 mg/kg [58]. Sa pharmacocinétique a été étudiée chez l'animal [16, 63—65] et chez l'homme [66—68] où il bénéficie d'une bonne absorption avec participation d'un cycle entéro-hépatique. L'activité hypocholestérolémiante a été retrouvée en clinique [69—71] et l'itanoxone a en outre montré des propriétés hypouricémiantes au cours de ces essais [71, 72]. Actuellement une nouvelle série de composés inspirée de ce dérivé est en développement [73, 74].

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les composés décrits ont eté analysés au Laboratoire de Microanalyse du Centre de Recherches Pierre Fabre Médicament. Les résultats sont conformes à la théorie pour le C, H, N, les halogènes (a ± 0,4%) et pour l'acidimétrie (± 0,4% en valeur relative). Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un spectromètre Hitachi Perkin—Elmer, modèle R 24B à 60 MHz en utilisant le tétraméthylsilane comme étalon interne et les déplacements chimiques sont repérés par rapport au TMS. Les spectres IR et UV sont réalisés sur spectrophotomètres à double faisceau respectivement sur modèle 177 Perkin—Elmer et UV 240 Shimadzu. Les points de fusion sont déterminés au banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les chromatographies en couches minces sont effectuées sur plaque de silice 60 Merck F254 prêtes à l'emploi. Les R_f sont déterminés par visualisation à la lampe UV ou à l'iode après une migration de 12—15 cm en utilisant un mélange chloroforme/méthanol (85:15) comme éluant. Les exemples suivants représentent le mode opératoire type pour chacune des méthodes mentionnées dans les Tableaux I—IX ou les Schémas 1—10.

Méthode A: *réactions de Friedel—Crafts*

Méthode A_1: acide (chloro-2′ biphénylyl-4)-4 méthylène-2 oxo-4 butyrique **1h** *(itanoxone)*

Une solution de 47,5 g (0,25 mol) de chloro-2 biphényle et de 28 g (0,25 mol) d'anhydride itaconique dans 120 ml de chlorure de méthylène ou de dichloro-1,2 éthane est préchauffée à 30°C. La solution précédente est ensuite traitée par fractions avec 74 g (0,55 mol) de chlorure d'aluminium anhydre fraîchement broyé puis agitée pendant 3 h à 35—40°C et abandonnée une nuit à la température ordinaire. Le mélange réactionnel est hydrolysé de la manière habituelle puis la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité. La dilution de cette phase organique avec 100 ml d'éthanol et 200 ml d'acétone donne les cristaux de l'acide **1h** attendu (*m* = 43,7 g) puis le filtrat est récupéré, concentré pour fournir un deuxième jet de cristaux (4,7 g). Les eaux-mères enrichies en dérivé **2** sont conservées, lavées à l'eau, séchées, évaporées à siccité pour donner après double recristallisation dans l'éther isopropylique 5 g d'acide isomère **2h**. Les deux jets du produit majoritaire **1h** sont réunis et recristallisés dans le dioxanne (cristaux aciculaires blanc cassé, *m* = 46,5 g, Rdt = 62%. F = 212—214°C. IR (KBr) 1690 (COOH); 1675 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C). λmax. 267 nm (log ε 4,24). RMN (DMSO d_6) δ 4,1 (s, 2H, $COCH_2$); 5,85 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz *trans* HC=C—COOH); 6,3 (d,

1H, J = 1,2 Hz *cis* HC=C—COOH); 7,3—7,9 (m, 7H, COOH et protons aromatiques) et 8,1 (d, 2H, J = 8 Hz protons aromatiques en *ortho* du C=O) ppm. CCM: R_f = 0,41. Analyses: C, H, N, acidimétrie. Pour les dérivés **1a—d**, le substrat est utilisé comme solvant.

*Méthode A_2: (chloro-2' biphénylyl-4)-5 hydroxy-5 méthyl-4 dihydro-2,5 furanone-2 (***4h***)*
Une suspension de 30 g (0,23 mol) de chlorure d'aluminium anhydre fraîchement broyé dans 80 ml de sulfure de carbone sec agitée mécaniquement est traitée goutte à goutte avec 11,2 g (0,1 mol) d'anhydride citraconique. Après 30 min d'agitation, une solution de 18,8 g (0,1 mol) de chloro-2 biphényle dans 30 ml de sulfure de carbone est ajoutée en 40 min. Le mélange est porté ensuite au reflux pendant 2 h. Après retour à la température ambiante, le résidu est hydrolysé de la manière habituelle. Le produit organique est repris dans le chlorure de méthylène, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché sur sulfate de sodium puis évaporé à siccité. Les cristaux formés sont recristallisés de l'éther isopropylique, bouillant. (m = 15,5 g; Rdt = 52%). F = 146°C; IR (KBr) 3280 (OH); 1740 (C=O lactone); 1640 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 248 nm (log ε 4,16). RMN (chloroforme d, DMSO d_6): δ 1,9 (s, 3H, CH_3); 5,7 (s, 1H, CH=CCH_3) et 7,8 (m, 9H protons aromatiques et OH). CCM: R_f = 0,55. Analyses C, H, N, Cl, acidimétrie.

Méthode A_3: acide (biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butyrique (metbufène) **6f**
Une solution de 15,4 g (0,1 mol) de biphényle et 11,4 g d'anhydride pyrotartrique dans 60 ml de nitrobenzène est refroidie dans un bain de glace. Lorsque la température est voisine de +2°C, le mélange est traité par portion avec 28 g (0,21 mol) de chlorure d'aluminium anhydre en agitant mécaniquement. L'addition est réalisée de telle sorte que la température ne dépasse pas 5°C puis on laisse revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation 4 h de plus. Le milieu réactionnel est hydrolysé de la manière habituelle puis abandonné une nuit. La phase aqueuse est décantée puis l'émulsion organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis diluée avec 2—3 volumes d'éther isopropylique et agitée une 1/2 h. Le précipité formé est filtré et lavé à l'éther isopropylique puis recristallisé deux fois du méthylcellosolve bouillant (m = 16 g, Rdt = 60%). F = 216—218°C. IR (KBr): 1702 (C=O acide); 1675 (C=O cétone), 1602 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 285 nm (log ε 4,33). RMN (DMSO d_6) δ: 1,2 (d, 3H, CH_3, J = 6,5 Hz); 2,7—3,8 (m, 3H, —CH_2—CH—); 7,3—8,2 (m, 9H protons aromatiques); 6,5—10 (s, large, 1H, COOH). CCM: R_f = 0,5. Analyses: C, H, acidimétrie.

Méthode A_4: acide (amino-2' biphénylyl-4)-4 méthylène-2 oxo-4 butyrique **1n**
Dans un réacteur de 1 l, 375 g de chlorure d'aluminium anhydre, 125 g de chlorure de sodium pulvérisé et 37,5 g (0,222 mol) d'amino-2 biphényle sont mélangés intimement puis portés sur bain d'huile à 110—120°C. Le mélange fondu homogène, maintenu à la même température, est traité par fractions avec 25 g (0,223 mol) d'anhydride itaconique en agitant mécaniquement. Le fort dégagement gazeux formé en fin de réaction cesse après 20 min d'agitation supplémentaire. Après retour à la température ambiante, le résidu solide est broyé et hydrolysé de la manière habituelle. L'insoluble est filtré, essoré, repris dans 1 l d'eau, agité 1/4 h puis filtré et séché (m = 30 g). L'amino acide est purifié sous forme de sel de sodium puis cristallisé en ramenant le pH à 5 et filtré, rincé à l'eau puis séché (m = 25 g, Rdt = 40%). F = 215°C inst. IR (KBr) 1690 (C=O acide); 1670 (C=O cétone) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 248 nm (log ε 4,29). RMN (DMSO d_6) δ 4,05 (s, 2H, —CH_2—CO); 5,7 (s, 1H, CH=C—COOH *trans*); 6,2 (s, 1H, CH=C—COOH *cis*); 7,1—8,1 (m, 8H, aromatiques). CCM: R_f = 0,37. Analyses C, H, N, acidimétrie.

Méthode B: *réaction de Mannich (Schéma 2)*

Acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthylène-3 oxo-4 butyrique **2h** *(Tableau II)*
28.8 g (0,1 mol) d'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4, oxo-4 butyrique **13h** sont ajoutés à 10°C à 20,6 ml (0,2 mol) de formol à 40% puis portés à reflux pendant 1 h. Après abandon une nuit, le mélange est acidifié à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Après évaporation à siccité, le résidu obtenu est chauffé à 140°C pendant 1/2 h. L'acide attendu est extrait à l'éther et lavé à l'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau et traité avec 500 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 2%. La phase éthérée est éliminée, puis la phase aqueuse est acidifiée à pH 2. L'acide qui relargue est extrait 2 fois à l'éther et la phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium en présence de noir animal et évaporée à sec sous vide. La masse résiduelle est recristallisée d'un mélange benzène—cyclohexane 2:1 bouillant pour donner des cristaux aciculaires blancs (m = 15,1 g; Rdt: 50%). F = 120—121°C. IR: (KBr) 1705 (C=O) acide; 1650 (C=O) cétone; 1630 et 1605 (C=C) cm^{-1}. UV: (éthanol à 95°C): λmax. 269 nm (log ε 4,15). RMN: (chloroforme-D—DMSO d_6) δ 3,5 (s, 2H, CH_2COOH); 5,75 (d, 1H, J = 0,6 Hz *trans* HC=C—CO); 6 (d, 1H, J = 0,6 Hz *cis* HC=C—CO); 7,2—7,7 (m, 6H, protons aromatiques); 7,9 (d, 2H, J = 10 Hz protons aromatiques en *ortho* du carbonyle) et 9,6 (s, 1H, COOH) ppm. CCM: R_f = 0,32. Analyses: C, H, Cl, acidimétrie.

Méthode C: *isomérisation de doubles liaisons en milieu basique (Schéma 3)*

Méthode C_1: acide trans *(chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butène-2 oïque* **3h** *(Tableau III)*
Une suspension de 5 g (16,6 mmol) d'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthylène-2, oxo-4, butyrique **1h**, dans 25 ml d'eau, est traitée avec 12,5 ml de triéthylamine. La solution jaune obtenue est agitée 12 h à température ambiante. Le léger insoluble est filtré et le filtrat dilué avec 50 g de glace pilée est acidifié avec l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à pH 2—3. Les cristaux formés sont filtrés, séchés, rincés à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage, le solide est recristallisé dans l'alcool isopropylique pour donner des cristaux aciculaires jaunes (m = 3,5 g, Rdt: 70%). F = 196°C. IR (KBr) 1690 (COOH); 1665 (C=O); 1630 et 1610 (C=C) et 975 (*trans* CH_3—C=CH) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 287 nm (log ε 4,25). RMN (DMSO d_6) δ 2,15 (d, 3H, J = 1,4 Hz, CH_3) et 7,2—8,2 (m, 10H, autres protons) ppm. CCM: R_f = 0,28. Analyses: C, H, Cl, acidimétrie.

Méthode C_2: acide trans *(chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 butène-2 oïque* **22h** *(Tableau VII)*
Une solution de 20 g (70 mmol) d'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 butène-3 oïque **21h** dans 150 ml de méthanol refermant 20 g (0,5 mol) de soude en pastille est portée au reflux pendant 5 h. Le méthanol est évaporé à siccité et le résidu est repris dans l'eau glacée, acidifié avec de l'acide chlorhydrique à 10% à pH 2—3 et l'acide organique est extrait à l'éther (2 × 100 ml). La phase éthérée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à siccité (19,5 g). Le résidu est formé d'un mélange de **21h** et **22h** en proportion équivalente. L'huile résiduelle est purifiée sur une colonne de 600 g de silice en éluant avec un mélange de chloroforme—méthanol 95:5. Les fractions renfermant le dérivé attendu sont réunies et évaporées à siccité (m = 7 g). Les cristaux sont triturés dans de l'éther isopropylique puis récupérés de la manière habituelle: cristaux blancs (m = 3,9 g, Rdt: 19,5%). F = 126—128°C. IR (KBr) 1675 (COOH); 1630 (C=C) cm^{-1}. RMN (tétrachlorure de carbone) δ 1,95 (s, 3H, CH_3); 3,55 (d, 2H, CH_2, J = 8 Hz); 6,9—7,5 (m, 9H, =CH et aromatiques); 12,4 (s, 1H, COOH). R_f = 0,70. Analyses: C, H, Cl, acidimétrie.

Méthode D: *isomérisation photochimique (Schéma 3)*

(Chloro-2' biphénylyl-4)-5 hydroxy-5 méthyl-3 dihydro-2,5 furanone-2, **5h** *(Tableau IV)*
Une solution de 15 g (50 mmol) d'acide *trans* (chloro-2' biphénylyl-4)-4 oxo-4 méthyl-2 butène-2 oïque **3h**, dans un mélange dioxanne—méthanol, est exposée directement à la lumière solaire pendant 12 h. La solution se décolore et après évaporation du solvant, le résidu est repris dans l'éther, le léger insoluble est éliminé et la solution éthérée est traitée avec de l'éther de pétrole en amorçant à la baguette. L'insoluble blanc est filtré puis séché (m = 12 g, Rdt: 80%). F = 130°C. IR (KBr) 3400 (OH lié); 1730 (C=O lactone) et 1610 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 249 nm (log ε 4,12). RMN (DMSO d_6): δ 2,0 (d, 3H, J = 1 Hz, CH_3); 7 (d, 1H, J = 1 Hz, =C—H) et 7,15—7,8 (m, 9H, aromatiques et OH) ppm. CCM: R_f = 0,26. Analyses: C, H, Cl.

Méthode E: *hydrogénation de doubles liaisons (Schéma 4, Tableau V)*

Méthode E_1: acide (biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butyrique **6f** *(metbufène)*

Une solution de 80 g (0,3 mol) de **1f** dans 960 ml de DMF est hydrogénée de la manière habituelle en présence de 800 mg de palladium sur charbon à 10% comme catalyseur. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, l'appareillage est purgé à l'azote et le mélange réactionnel est filtré sur papier de silice, puis le filtrat est évaporé à siccité sous vide. Le résidu solide est recristallisé du méthyl-cellosolve bouillant (m = 70,9 g, Rdt: 88%). F = 218—219°C. Analyses: C, H, acidimétrie.

Méthode E_2: acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-3 oxo-4 butyrique **7h**

Une suspension de 4,5 g (15 mmol) de (chloro-2' biphénylyl-4)-5, hydroxy-5, méthyl-4, dihydro-2,5 furanone-2, **4h** dans 10 ml d'acide acétique et 25 ml d'eau est portée à reflux en présence de 3 g de zinc. Après 1 h, le mélange est filtré à chaud. L'insoluble est rincé à l'acétate d'éthyle (3 × 50 ml) et la totalité des filtrats est agitée en présence de 50 ml d'acide chlorhydrique N pendant 20 min. La phase organique est décantée et lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du sel minéral, la solution est évaporée à siccité pour donner une poudre blanche (4,1 g), qui est recristallisée d'un mélange cyclohexane—benzène 1:2 bouillant (m = 2,3 g, Rdt: 50%). F = 139°C. IR (KBr) 1705 (COOH); 1680 (C=O); 1605 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 266 nm (log ε 4,23). RMN (DMSO d_6): δ 1,25 (d, 3H, J_{ad} = 7 Hz, $CHCH_{a3}$); 2,4 (q, 1H, J_{bd} = 6 Hz, J_{bc} = 16,5 Hz, CH_b COOH); 2,9 (q, 1H, J_{cd} = 8 Hz, J_{cb} = 16,5 Hz CH_cCOOH); 3,95 (m, 1H, CH_dCH_3); 7,2—7,7 (m, 6H aromatiques); 8 (d, 2H, J = 10 Hz aromatiques en *ortho* du carbonyle) et 8,6 (s, 1H, COOH) ppm. CCM: R_f = 0,46. Analyses: C, H, Cl, acidimétrie.

Méthode F: *synthèse malonique univoque (Schéma 5)*

Acide (biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butyrique **6f**

28 g (0,21 mol) de chlorure d'aluminium fraîchement broyés sont ajoutés par fraction à une solution de 30,80 g (0,2 mol) de biphényle et de 18 ml (41,5 g ou 0,203 mol) de bromure de bromacétyle dans 120 ml de chlorure de méthylène en refroidissant sur bain de glace. Après 3 h d'agitation, le mélange réactionnel est hydrolysé de la manière habituelle et la bromoacétophénone est extraite au chlorure de méthylène, lavée à l'eau jusqu'à pH 5—6 et séchée sur sulfate de sodium en présence de noir animal. Après filtration, la solution est évaporée à siccité et abandonne 60 g de cristaux blancs qui sont repris dans 300—400 ml d'hexane. Après 1/2 h d'agitation, le (bromoacétyl)-4 biphényle est récupéré sur fritté (m = 45 g, Rdt: 80%). F = 127°C. IR (KBr) 1685 (carbonyle) cm^{-1}.

Acide (biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 carboxy-2 butyrique

Dans un bicol de 50 ml, 0,3 g (10 mmol) d'hydrure de sodium à 80% sont ajoutés à une solution de 1,74 g (10 mmol) de méthyl malonate de diéthyle dans 20 ml d'HMPT sous balayage d'azote. Lorsque la dissolution est terminée (fin de dégagement gazeux), on ajoute par fraction en 5 min 2,75 g (10 mmol) de cétone bromée et le mélange se colore en rouge sang. Après 2 h de plus d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau froide et extrait à l'éther (3 × 50 ml). La phase organique réunie est lavée à l'eau puis à l'eau salée et séchée sur sulfate de sodium. Le filtrat évaporé à siccité abandonne une huile jaune clair (m = 36 g, Rdt quantitatif). IR (film) 1730 (CO ester); 1685 (CO cétone) cm^{-1}.

L'huile précédente est dispersée dans un mélange de 50 ml d'éthanol et 25 ml de soude N puis portée à reflux pendant 30 min. L'alcool est chassé à l'évaporateur rotatif sous vide et la phase aqueuse diluée est extraite à l'éther puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2. Le diacide est extrait à l'acétate d'éthyle (3 × 50 ml), lavé à l'eau, puis séché sur sulfate de sodium. La solution est évaporée à siccité, triturée dans l'éther isopropylique pour donner des cristaux blancs (m = 2,9 g, Rdt: 94%). F = 220°C dec. IR (KBr) 1740 CO diacide); 1680 (CO cétone) cm^{-1}. RMN (DMSO d_6) δ 1,5 (s, 3H, CH_3); 3,6 (s, 2H, CH_2); 7,2—8,2 (m, 9H, aromatiques).

Le diacide précédent dans 10 ml de décaline renfermant 1 ml de HCl concentré est porté au reflux pendant 45 min, puis le mélange est abandonné une nuit à température ordinaire. L'acide (biphénylyl-4)-4, méthyl-2, oxo-4 butyrique qui cristallise est filtré, essoré et rincé à l'éther isopropylique (m = 2,1 g, Rdt: 77% à partir du dérivé bromé). F = 217°C (pas de dépression avec le produit obtenu selon la méthode A_3 ou E_1).

Les spectres IR, UV et RMN sont superposables et les dérivés préparés par la méthode A, E ou F donnent une tache unique en CCM. Ceci confirme la position du méthyle en α- du carboxyle des γ-cétoacides **1** et **6** obtenus par ouverture sélective des anhydrides asymétriques (itaconique et pyrotartrique) selon la réaction de Friedel—Crafts.

Méthode G: *réduction du carbonyle en hydroxyle (Schéma 6, Tableau VI)*

Méthode G_1: acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 hydroxy-4 méthylène-2 butyrique **16h**

Dans un erlenmeyer de 1 l, une suspension de 45,1 g (0.15 mol) d'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 oxo-4, méthylène-2 butyrique **1h** est neutralisée exactement avec de la soude à 10% (phénolphtaléine). La solution obtenue est vivement agitée puis traitée par fraction avec 16,5 g (0,3 mol) de borohydrure de potassium et abandonnée une nuit à la température ordinaire. Le mélange est refroidi avec de la glace puis hydrolysé lentement avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2—3. Après abandon pendant une nuit, le mélange est filtré et l'insoluble est rincé à l'eau jusqu'à neutralité, essoré, séché, puis recristallisé de l'alcool isopropylique, pour donner des cristaux aciculaires blancs (m = 32 g, Rdt: 70%). F = 121°C. IR (KBr) 1690 (COOH); 1630 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 246 nm (log ε 4,16). RMN (DMSO d_6) δ 2,65 (d, 2H, C—CH_2—, J = 6 Hz); 4,8 (t, 1H, CH—(OH), J = 6 Hz); 5,6 (s, 1H, *trans* CH=C—COOH); 6,1 (s, 1H, *cis* CH=C—COOH); 6,9—7,9 (m, 8H, aromatiques). CCM: R_f = 0,48. Analyses: C, H, Cl, acidimétrie.

Méthode G_2: (biphénylyl-4)-4 hydroxy-4 méthyl-2, butyrate de sodium **18f**

Une suspension de 26,8 g (0,1 mol) d'acide (biphénylyl-4)-4, méthyl-2, oxo-4 butyrique **6f** dans 200 ml d'eau est neutralisée avec 4,1 g (0,102 mol) de soude en pastille. La solution jaune clair ainsi obtenue est traitée par portions avec 10,8 g (0,2 mol) de borhydrure de potassium et agitée pendant 6 h à la température ambiante. Le mélange est refroidi avec de la glace pilée puis acidifié lentement avec de l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à pH 2—3. L'acide organique est extrait à l'acétate d'éthyle (2 × 200 ml). La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis traitée avec 90 ml de soude N. La phase aqueuse renfermant le sel de sodium du dérivé attendu est séparée et extraite une fois à l'acétate d'éthyle puis deux fois à l'éther. La phase aqueuse est évaporée à siccité et le solide résiduel est recristallisé dans l'alcool à 95°C (m = 12,3 g, Rdt: 42%). F inst. = 270°C. IR (KBr): 3400 (OH lié); 1570 (COO^-) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 253 nm (log ε 4,32). RMN (DMSO d_6) δ 1,2 (d, 3H, CH_3, J = 7 Hz), 1,5—2,4 (m, 3H, CH_2CH—), 4,7 (t, 1H, CHOH), 6,7 (s, large, 2H échangeables) 7,2—7,8 (m, 9H, aromatiques). R_f = 0,46. Analyses: C, H alcalimétrie.

(Chloro-2' biphénylyl-4)-5 méthyl-3 tétrahedro-2,3,4,5 furanone-2 **19h**

La phase organique renfermant l'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 hydroxy-4 méthyl-2 butyrique **17h** préparé selon la méthode F_2 est séchée sur sulfate et évaporée à siccité. Le résidu est porté 30 min sur bain d'huile à 180°C. Le solide beige obtenu est broyé et recristallisé d'un mélange éthanol—eau 60:40 bouillant (Rdt: 82%). F = 70°C. IR (KBr) 1765 (CO lactone) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C), λmax. 243 (log ε 4,15) nm. RMN (chloroforme-D) δ 1,2 (d, 3H, CH_3, J = 6 Hz); 2—3,1 (m, 3H, CH_2—CH—(CH_3)); 5,1—5,6 (m, 1H, HC—O); 7—7,7 (m, 8H, aromatiques). R_f = 0,90. Analyses: C, H, Cl.

Méthode H: *réduction des γ-céto acides et γ-hydroxy selon le procédé de Clemmensen (Schéma 7, Tableau VII)*

Acide (fluoro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 butène-3 oïque **21g**

Dans un ballon de 1 l, un mélange formé de 16,1 g (56,8 mmol) d'acide (fluoro-2' biphénylyl-4)-4, hydroxy-4 méthyl-2 butène-2 oïque **17h**, 34 g d'amalgamme de zinc, 600 ml d'acide chlorhydrique concentré, 25 ml d'eau distillée et 68 ml de toluène est plongé dans un bain d'huile préchauffé à 160°C en agitant mécaniquement. Après 10 min de reflux, le mélange est filtré et l'insoluble est lavé à l'eau puis deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage sur sulfate de sodium en présence de noir animal, le filtrat est évaporé à siccité. Le résidu solide est recristallisé d'un mélange hexane—cyclohexane 2:1 bouillant (m = 15,2 g, Rdt: 62%). F = 98°C. IR (KBr) 1700 (COOH) cm^{-1}. UV

(éthanol à 95°C): λmax. 272 nm (log ε 4,46). RMN (chloroforme-D) δ 1,35 (d, 3H, CH_3, J = 7 Hz); 3—3,6 (m, 1H, CH—COO); 6—6,8 (m, 2H, CH=CH); 6,7—7,6 (m, 8H, aromatiques); 11,9 (s, 1H, COOH). R_f = 0,60. Analyses: C, H, F, acidimétrie.

Méthode I : *réduction selon Wolf—Kishner (Schéma 8, Tableau VII)*

(Biphénylyl-4)-6 méthyl-4 dihydro-4-5 pyridazine (2-H) one-3 **14f**

Une suspension de 60 g (0,224 mol) d'acide (biphénylyl-4)-4, méthyl-2 oxo-4 butyrique **6f** dans 420 ml de méthyl-cellosolve sont traités avec 30 ml d'hydrate d'hydrazine à 85%. La solution jaune obtenue est portée à reflux pendant 2 h. Après retour à température ordinaire, les cristaux blancs de pyridazinone formés sont filtrés (m = 56 g, Rdt: 95%). F inst. = 240°C. IR (KBr) 3230 (N—H), 1680 (CO amide); 1610 (C=N). R_f = 0,82. Analyses: C, H, N, Cl.

Acide (biphénylyl-4)-4 méthyl-2 butyrique **23f**

Une solution de 60 g de potasse dans 200 ml de diéthylène glycol est portée à 120°C dans un bain d'huile puis traitée avec 56 g (0,211 mol) du dérivé précédent **14f**. Après 10 min le mélange est chauffé à 190—195°C et l'agitation est poursuivie pendant 3 h à cette température. Après abandon une nuit à la température ordinaire, la solution est versée sur 500 g de glace pilée et acidifiée à pH 2—3. Les cristaux d'acide formés sont filtrés, repris dans l'éther et récupérés de la manière habituelle puis recristallisés dans l'éther de pétrole (60—80°C) bouillant (m = 46,5 g, Rdt: 82%). F inst. = 89°C. IR (KBr) 1700 (COOH) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 253 nm (log ε 4,31). RMN: δ 1,15 (d, 3H, CH_3); 1,4—2,1 (m, 2H, CH_2—CH); 2,1—2,9 (m, 3H, CH_2—CH_2—CH—); 7,1—7,8 (m, 9H, aromatiques). R_f = 0,59. Analyses: C, H, acidimétrie.

Méthode J: *estérification (Schéma 9, Tableau VII)*

Méthode J_1: (chloro-2' biphénylyl-4)-4 oxo-4 méthyl-2 butyrate de méthyle **10h**

Une suspension de 15,25 g (50 mmol) d'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 oxo-4 méthyl-2 butyrique **6h** dans 125 ml de méthanol renfermant 1,25 ml d'acide sulfurique concentré est portée à reflux pendant 3 h. La solution est évaporée à siccité, reprise dans l'éther, lavée à l'eau puis au bicarbonate à 2% enfin à l'eau et à l'eau salée. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, le filtrat obtenu est évaporé à siccité puis repris dans 50 ml d'alcool isopropylique bouillant. Les cristaux aciculaires blancs sont filtrés et essorés (m = 13,8 g, Rdt : 86%). F = 78°C. IR (KBr) 1735 (CO ester); 1680 (CO cétone) cm^{-1}. UV (EtOH) à 95°C): λmax. 266 nm (log ε 4,25). RMN (chloroforme-D) δ 1,3 (d, 3H, CH_3C, J = 6 Hz); 2,7—3,5 (m, 3H, CH_2—CH); 3,7 (s, 3H, CH_3O); 7,1—7,6 (m, 6H, aromatiques); 7,95 (d, 2H, aromatiques en *ortho* du carbonyle). R_f = 0,90. Analyses: C, H, Cl.

Méthode J_2: (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthylène-2 oxo-4 butyrate d'éthyle **8h**

A une solution de 30 g (0,1 mol) d'acide (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthylène-2 oxo-4 butyrique **1h** sont ajoutés par fraction 8,6 g (0,102 mol) de bicarbonate de sodium en refroidissant sur bain de glace. Après 10 min, le bain réfrigérant est retiré et le milieu réactionnel est traité goutte à goutte avec 31,20 g (0,2 mol) d'iodure d'éthyle, puis l'agitation est poursuivie pendant 36 h à température ordinaire. Le mélange est versé dans 1 l d'eau froide et extrait à l'éther (3 × 150 ml). La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 2% puis plusieurs fois à l'eau (neutralité) et à l'eau salée, séchée sur sulfate de sodium en présence de noir animal. La solution est évaporée à siccité et le résidu est recristallisé deux fois du méthanol bouillant (m = 18 g, Rdt: 56%). F = 80—81°C. IR (KBr) 1751 (CO ester); 1680 (CO cétone); 1605 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 267 nm (log ε 4,24). RMN (CCl_4) δ 1,3 (t, 3H, CH_3; J = 7 Hz); 3,9 (s, 2H, CH_2CO); 4,2 (q, 2H, CH_2CH_3, J = 7 Hz); 5,6 (d, 1H, *trans* CH=C—COOH, J = 1,2 Hz); 6,4 (d, 1H, *cis*, CH=C—COOH, J = 1,2 Hz); 7,2—7,7 (m, 6H, aromatiques); 8 (d, 2H, aromatiques en *ortho* du carbonyle). R_f = 0,85. Analyses: C, H, Cl.

Méthode K: *synthèse des γ-céto butène amides (Schéma 10, Tableau IX)*

Chlorure de trans *(chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butène-2 oyle* **11h**

Une suspension de 60 g (0,20 mol) d'acide *trans* (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butène-2 oïque **3h** dans 300 ml de cyclohexane sec est agitée à température ordinaire puis traitée par portion avec 43 g (0,208 mol) de pentachlorure de phosphore fraîchement pulvérisé. Le mélange est ensuite porté progressivement à reflux pendant 40 min. La solution ainsi obtenue est filtrée rapidement à chaud puis les cristaux jaunes de chlorure d'acide qui se forment à froid sont filtrés et essorés (m = 47,5 g, Rdt: 74%). F = 92°C. IR (KBr) 1750 (COCl); 1670 (CO cétone); 1600 (C=C) cm^{-1}. Analyses: C, H, Cl.

Trans N*(méta-trifluorométhylphényl) (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butène-2 amide* **12h2**

Une solution de 11 g (68 mmol) de trifluorométhyl métatoluidine et 5,4 g (68 mmol) de pyridine dans 50 ml de benzène sec est ajoutée lentement sur bain de glace à une solution de 22,4 g (69 mmol) de chlorure d'acide *trans* (chloro-2' biphénylyl-4)-4 méthyl-2 oxo-4 butène-2 oïque **11h** dans 250 ml de benzène en agitant magnétiquement le mélange à l'abri de la lumière. Après une nuit à température ordinaire, on porte sur bain d'huile à 50°C pendant 2 h 30. Le milieu est refroidi, repris dans 250 ml d'acétate d'éthyle, lavé à l'eau (2 × 200 ml) puis successivement avec une solution aqueuse chlorhydrique à 2%, une solution de bicarbonate à 2% puis à l'eau jusqu'à neutralité et à l'eau salée. Après séchage sur sulfate de sodium, le milieu est évaporé à siccité et le résidu est recristallisé de 180 ml d'éther isopropylique bouillant (m = 17 g, Rdt: 56%). F = 179°C inst. IR (KBr) 3410 (NH); 1680 (CO cétone et amide); 1620 (C=C) cm^{-1}. UV (éthanol à 95°C): λmax. 238,5 (log ε 4,31); 388 (log ε 4,35) nm. R_f = 0,80. Analyses: C, H, N, Cl, F.

Pharmacologie

Les animaux utilisés sont des rats mâles naïfs Sprague—Dawley d'un poids variant de 180—200 g. Ces animaux reçoivent *ad libitum* un régime standard de nourriture (Société U.A.R.) pour rat d'élevage ainsi que de l'eau comme boisson. Le lot des rats témoins reçoit durant quatre jours consécutifs une solution de sel de sodium de carboxyméthylcellulose (CMC) à 1% dans l'eau à raison de 10 ml/kg et par jour. Le lot des rats traités reçoit le dérivé étudié généralement à la posologie de 300 mg/kg en suspension dans la même quantité de CMC à 1%. L'administration est réalisée par voie orale en monoprise quotidienne. Au quatrième jour, le dernier traitement est effectué en fin d'après-midi juste avant la mise à jeûn de nourriture. Le cinquième jour, après environ 16 h de jeûne, les prélèvements de sang sont effectués sur héparine à l'artère caudale après légère anesthésie des animaux à l'éther. Le dosage du cholestérol total plasmatique est déterminé selon la technique enzymatique CHOD—PAP des Laboratoires Boehringer Mannheim (réf. 148393) appliqué à l'auto-analyseur AA II Technicon. Le clofibrate est utilisé dans tous les cas comme témoin interne à la posologie de 300 mg/kg et administré de la même façon que le dérivé étudié. Les résultats sont exposés dans les Tableaux I—IX, et expriment les pourcentages des variations du taux de cholestérol entre les valeurs moyennes du cholestérol plasmatique des lots de rats traités et des lots de rats témoins.

Références

1 Keys A., Aravanis C. & Blackburn H. (1972) *Circulation*, 45 815
2 Lipid Research Clinic Program (1984) *J. Am. Med. Assoc.* 251, 351
3 Lipid Research Clinic Program (1984) *J. Am. Med. Assoc.* 251, 365
4 Arntzenius A. C., Kromhout D., Barth J. D., Reiber J. H. C., Bruschke A. V. G., Buis B., Van Gent C. M., Kempen-Voogd N., Strikwerda S. & Van Der Velde E. A. (1985) *N. Engl. J. Med.* 312, 805
5 Hjermann I., Holme I., Velve Byre K. & Leren P. (1981) *Lancet* 8259, 1303
6 Fears R. (1984) *Drugs of Today* 20, 257
7 Mazerolles P. & Cousse H. (1972) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4, 1361

8 Cousse H., Mouzin G., Rieu J. P., Lauressergues H., Tarayre J. P., & Stenger A. (1974) *Eur. J. Med. Chem.* 9, 397
9 Monographie Fenbufene (1980) *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)* 30, 259
10 Child R. G., Osterberg A. C., Sloboda A. E. & Tomcufcik A. S. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66, 467
11 Shichita T., Yoshikawa K., Takashima K., Himizu J. & Takada T. (Tanabe Seiyaku Co.) JP 74 42.631 (1972) *Chem. Abstr.* 82, 43064j
12 Peto A. G. (1964) *in: Friedel—Crafts and Related Reactions* (Olah G. A., ed.), Vol. III, Interscience Publishers, London, p. 535
13 Julia M., Mouzin G. & Descoins C. (1967) *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C.* 264, 330
14 Cousse H., Mouzin G. & Rieu J. P. (P. Fabre S.A.), FR 2.265.469 (1975), *Chem. Abstr.* 84, 58936k
15 Cousse H., Mouzin G., Rieu J. P. & Delhon A. (P. Fabre S.A.), FR 2.300.551 (1975) *Chem. Abstr.* 84, 58936k
16 Bret-Cape M. C. Thèse de Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Montpellier, France 1980
17 Lutz R. E., Bailey P. S., Dien C. K. & Rinker J. W. (1953) *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5039
18 Dixon S., Gregory H. & Wiggins L. F. (1949) *J. Chem. Soc.* 2139
19 Fateen A. K., Sammour A. M. & Ismail M. F. (1967) *J. Chem. U.A.R.* 10, 331
20 Rieu J. P., Mouzin G., Cousse H. & Boucherle A. (1980) *J. Pharm. Sci.* 69, 49
21 Andrisano R., Angeloni A. S., De Maria P. & Tramontini M. (1967) *J. Chem. Soc. (C)* 2307
22 Cousse H., Mouzin G. & Rieu J. P. (P. Fabre S.A.), FR 2.503.140 (1982), *Chem. Abstr.* 98, 178950w
23 Roques R., Cousse H., Mouzin G., Declerq J. P. & Germain G. (1981) *Acta Cryst.* B37, 457
24 Bowden K. & Henry M. P. (1971) *J. Chem. Soc. (B)* 1, 156
25 Fleifel A. M. (1959) *J. Org. Chem.* 24, 1343
26 Bowden K. & Henry M. P. (1972) *J. Chem. Soc. Perkin II* 201
27 Curran W. V. & Ross A. (1974) *J. Med. Chem.* 17, 273
28 Cousse H., Mouzin G., Rieu J. P. & Tarayre J. P. (P. Fabre S.A.), DE 2.804.293 (1978), *Chem. Abstr.* 89, 163276w
29 Baddar F. G., El Assal L. S. & Habash A. (1957) *J. Chem. Soc.* 1690
30 Leclerc G., Wermuth C. G. & Schreiber J. (1967) *Bull. Soc. Chim., Fr.* 4, 1302
31 Pichat L., Beaucourt J. P., Krausz F. & Moulineau C. (1976) *J. Label Comp.* 12, 347
32 Baddar F. G., Fahim H. A. & Fleifel A. (1955) *J. Chem. Soc.* 2199
33 Genge D. K. & Trivedi J. J. (1959) *J. Indian Chem. Soc.* 36, 598
34 Cousse H., Mouzin G., Rieu J. P. & Duflos A. (P. Fabre S.A.), FR 2.524.463 (1983) *Chem. Abstr.* 100, 85404r
35 Fieser L. F. & Leffler M. T. (1948) *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3197
36 Martin E. L. (1936) *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1440
37 Buchta E. & Gullich F. (1959) *Chem. Ber.* 92, 916
38 Minlon H. (1946) *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2487
39 Phillips D. D. (1936) *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1440
40 Elphimoff-Felkin I. & Sarda P. (1977) *Tetrahedron* 33, 511
41 Cousse H., Mouzin G., Rieu J. P. & Tarayre J. P. (P. Fabre S.A.), EP 20230 (1980) *Chem. Abstr.* 94, 191947n
42 El-Ghandour N., Henri-Rousseau O. & Soulier J. (1972) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 7, 2817
43 Lutz R. E. & Taylor R. J. (1933) *J. Am. Chem. Soc.* 55, 1168
44 Awad W. I., Ismail M. F. & Al-Nuami K. S. (1975) *J. Prakt. Chem.* 317, 29
45 Muller K. R. & Cortesi R. G. (1978) *Artery* 4, 564
46 Buchanan R. L., Sprancmanis V. & Partyka R. A. (1969) *J. Med. Chem.* 12, 1001
47 Tomisawa K., Kamed K., Goi M. & Sota K. (1984) *Chem. Pharm. Bull.* 32, 3066
48 Azarnoff D. L., Reddy J., Hignite Ch. & Fitzgerald T. (1976) *Proc. Int. Congr. Pharmacol., 6th 1975* (Heikki V., ed.), Vol. 4, Pergamon, Oxford, p. 137
49 Monographie sur l'Acide Bucloxique (1974) *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 24, 1359
50 Martel R. R., Rochefort J. G., Klicius J. & Dobson T. A. (1974) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52, 669
51 Engel W., Seeger E., Nickl J., Eckenfels A. & Engelhardt G. (Thomae, Dr. Karl, G.m.b.H.), DE 2.047.802 (1972) *Chem. Abstr.* 77, 34151e
52 Nickl J., Teufel H., Seeger E. & Engel W. (Thomae, Dr. Karl, G.m.b.H.), DE 2.112.840 (1972) *Chem. Abstr.* 78, 3962m
53 Adams S. S., Mc Cullough K. F. & Nicholson J. S. (1975) *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 25, 1786
54 Lespagnol A. & Lespagnol Cn. (1966) *Chim. Ther.* 1, 249
55 Evranto E. K. (1969) *in: The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters* (Patai S., ed.), Interscience Publishers, London, p. 555—6
56 Delhon A., Tarayre J. P., Lauressergues H. & Casadio S. (1977) *Int. Conf. Atherosclerosis, Milan, Nov. 9—12*
57 Gendre P. M. J., Marcelon G., Delhon A., Lauressergues H. & Fauran F. (1984) *J. Pharmacol. (Paris)* 15, 209—222
58 Bizzi A., Taconi M., Veneroni E. & Cini M. (1978) *7th Int. Cong. Pharmacol. Paris, July 16—21, 1978*, Abstr. 1201, p. 465
59 Delhon A., Villa S., Palmier C., Livio M., Maynadier B., Lauressergues H. & De Gaetano G. (1980) *7th Int. Symp. Drugs Affecting Lipid Metabolism., Milan, May 28—31, 1980*, Abstr. 10, p. 193
60 Livio M., Palmier C., Villa S., Maynadier B., Delhon A., Lauressergues H. & De Gaetano G. (1981) *Atherosclerosis* 39, 469
61 Aguiar K., Galteau M. M., Siest G., Fournel S. & Magdalou J. (1985) *Biochem. Pharmacol.* 34, 379
62 Freyss-Beguin M. & Lechat P. (1968) *Thérapie* 23, 1343
63 Cnanal J. L., Bret C. & Marignan R. (1978) *Int. Conf. Atherosclerosis, Milan, Nov. 9—12, 1977* (Carlson L. A., Paoletti R., Sirtori C. R., Weber G., eds.), Raven Press, New York, p. 719
64 Cnanal J. L., Bret C., Dekkers R. & Marignan R. (1978) *6th Eur. Workshop, Drug Metab., Leiden, June 18—23, 1978*, Abstr. 56
65 Lautier J., Cnanal J. L. & Delhon A. (1986) *Comp. Biochem. Physiol.* 83 C, 143
66 Tillement J. P., Urien S., Albengres E., Zini R. & d'Athis P. (1980) *7th Int. Symp. Drugs Affecting Lipid Metabolism, Milan, May 28—31, 1980*, Abstr. IL 5, p. 199
67 Miller J. M., Donath A. & Poitou P. (1980) *7th Int. Symp. Drugs Affecting Lipid Metab., Milan, May 28—31, 1980*, Abstr. SC 10, p. 195
68 Crawley F. E. H., Hyacinthe R., Poitou P. & Donath A. (1983) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 8, 287
69 Lubetzki J. & Mose A. (1980) *Int. Conf. Atherosclerosis, Milan, Nov. 9—12, 1977* (Carlson L. A., Paoletti R., Sirtori C. R., Weber G., eds.), Raven Press, New York, p. 720
70 Drouin P., Demange J., Lambert D., Sauvanet J. P. & Debry G. (1980) *7th Int. Symp. Drugs Affecting Lipid Metab., Milan, May 28—31, 1980*, Abstr. SC 10, p. 192
71 Rouffy J., Cnanu B., Bakir R., Goy-Loeper J., Rouffy C. & Sava C. (1980) *7th Int. Symp. Drugs Affecting Lipid Metab., Milan, May 28—31, 1980*, Abstr. SC 10, p. 194
72 Mazoyer F. (P. Fabre S.A.) US 4.271.191 (1979) *Chem. Abstr.* 95, 68060m
73 Cousse H., Delhon A., Rieu J. P. & Mouzin G. (P. F. Médicament), Brevet Français n° de dépôt 85 10528, 8 juillet 1985
74 Cousse H., Delhon A., Rieu J. P. & Patoiseau J. F. (P. F. Médicament), Brevet Français n° de dépôt 85 11582, 26 juillet 1985