

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 11986

(54) Procédé pour la préparation d'effecteurs physiologiques du type de la 1-0-alcoyl-2-acétyl-3-phosphorycholine-SN-glycérine, composés obtenus et leurs applications.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 F 9/10; A 61 K 31/685; G 01 N 33/50.

(22) Date de dépôt..... 8 juillet 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : DE, 8 août 1981, n° P 31 31 524.0.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 6 du 11-2-1983.

(71) Déposant : Société dite : ROHM GMBH. — DE.

(72) Invention de : Toshio Muramatsu, Nagao Totani et Helmut Karl Mangold.

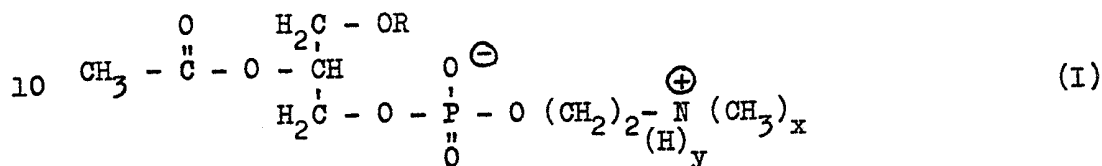
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Office Blétry,
2, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

L'invention concerne un procédé pour l'obtention d'effec-
teurs physiologiques.

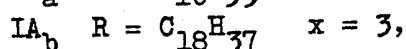
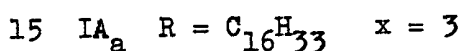
Le processus complexe de la coagulation sanguine est régi
par l'intervention simultanée d'un ensemble complet de substan-
ces appelées "facteurs". Le facteur responsable de l'aggloméra-
tion des plaquettes sanguines (PAF = Platelet Activating Factor)
s'est révélé très difficilement identifiable dans le sang.

Ce n'est que depuis peu de temps qu'on a pu montrer que
certains composés de formule I



dans laquelle x représente un nombre entier de 1 à 3 et y 0 ou
un nombre entier de 1 à 2 et la somme x + y donne toujours le
nombre 3,

I R = alcoyle, alcényle



à savoir les composés de formules IA_a et IA_b (ensemble = IA),
pouvaient se voir attribuer l'activité du PAF (cf. Hanahan et
al., J. Benveniste et al. E.E. Muirhead et al.).

20 Du point de vue de leur action biologique, les composés
de formules IA_a et IA_b peuvent être groupés en un ensemble
unique (PAF) d'après les connaissances acquises jusqu'à mainte-
nant. Abstraction faite du substituant R, pour lequel une cer-
taine variabilité est possible, il semble qu'il existe une
25 corrélation étroite entre la structure et l'activité biologique
(Chem. & Eng. News, avril 1981, 26).

Outre l'agglomération et la sécrétion des plaquettes sanguines, les composés de formule IA provoquent encore d'autres réactions biologiques chez l'animal à sang chaud. Chez l'homme, ils manifestent entre autres un effet vaso-actif. Sur l'animal de laboratoire, on a pu mettre en évidence un effet hypotensif important. L'étude du PAF s'est révélée très difficile dès le départ, en raison de la difficulté d'obtention de ce facteur.

Un procédé pour la préparation de certains représentants de formule I est indiqué dans J. Biol. Chem. 256, 4425 (1981). Des mélanges de composés de ce genre ont été obtenus à partir des choline-plasmalogènes du coeur de boeuf (J. Biol. Chem. 254, 9355 (1979)).

Toutefois, les procédés décrits jusqu'à maintenant ne peuvent pas satisfaire aux exigences d'une synthèse pratique. D'une part ils prennent un temps excessif et, d'autre part, les rendements ne peuvent nullement donner satisfaction.

Il y avait donc à résoudre le problème de rendre plus facilement accessibles des composés de formule I par voie semi-synthétique ou synthétique.

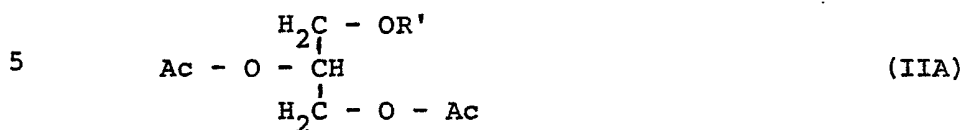
Or, il a été découvert qu'il est possible de préparer des composés de formule I de manière plus simple, en partant de 1-alcoyl-2,3-diacylglycérines de formule II



dans laquelle R' est mis pour un radical alcoyle R_1 , de préférence de formule $(\text{CH}_2)_n - \text{CH}_3$, n étant un nombre impair entre 13 et 23, ou pour un radical alcoyle insaturé R_2 contenant le même nombre de C, de préférence de formule $-(\text{CH}_2)_m - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_p \text{CH}_3$, m et p étant des nombres entiers, avec cette condition que la somme de m et p doit donner une valeur entre 11 et 21, R_2 étant mis en particulier pour un radical $-(\text{CH}_2)_8 \text{CH} = \text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$, et Ac représente un radical acyle, le cas échéant un radical acyle insaturé, de préférence un

radical palmitoyle et/ou un radical oléyle.

Une préférence particulière est donnée à la synthèse partant des 1-alcoyl-2,3-diacylglycérines de formule IIA



avec les significations suivantes :

- IIA a R' = C₁₆H₃₃
 b R' = C₁₈H₃₇
 c R' = (CH₂)₆ CH = CH - (CH₂)₇ - CH₃ ou les isomères C₁₆H₃₁
 d R' = (CH₂)₈ CH = CH - (CH₂)₇ - CH₃ ou les isomères C₁₈H₃₅;
 Ac ayant la signification donnée ci-dessus.

Un aspect particulièrement intéressant du procédé suivant l'invention repose sur l'observation que la substance de départ de formule IIA peut être obtenue dans des conditions satisfaisantes de qualité et de quantité à partir de sources naturelles. En particulier, l'huile de foie extraite du "poisson conseiller" du Pacifique (Hydrolagus colliei) et/ou du "poisson conseiller" de Nouvelle-Zélande (Hydrolagus novozealandiae) et/ou du requin du Groenland (Somniosus microcephalus) et/ou de l'aiguillat (Squalus acanthias) et/ou de la chimère monstrueuse (Chimaera monstrosa) convient comme substance de départ répondant aux formules IIA et IIB. L'huile de foie d'Hydrolagus colliei, de même que celle de Chimera monstrosa se compose en règle générale de 25% en poids environ de triacylglycérines, de 66% en poids de 1-alcoyl-2,3-diacylglycérines correspondant essentiellement à la formule IIA et de 6% en poids environ de 1-(1'-alcényl)-2,3-diacyl-glycérines; leur mode d'obtention est connu en soi. A titre de point de repère, on peut envisager la présence d'environ 17% de l'éther hexadécylique et d'environ 78% de l'éther octadécylique. Dans le cadre de la présente invention, l'huile de foie d'hydrolagus colliei ou de Chimaera monstrosa sera désignée ci-après par l'abréviation "H.F.".

Les autres huiles de foie susindiquées peuvent être utilisées de manière analogue.

l'H.F. est soumise à une hydrolyse enzymatique (phase

réactionnelle 1) qui aboutit aux composés de formule IIIA



dans laquelle R'_1 a la même signification que R' dans la formule
 IIA (IIIa : $R'_1 = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$; IIIb : $R'_1 = \text{C}_{18}\text{H}_{37}$; IIIc : $R'_1 = \text{C}_{16}\text{H}_{31}$;
 5 IIIId : $R'_1 = \text{C}_{18}\text{H}_{35}$) et Ac a la signification donnée ci-dessus,
 avec, en outre, des 2-acylglycérines et des acides gras.

Dans la mesure où sont impliqués des composés insaturés,
 on opère avantageusement sous atmosphère protectrice de gaz
 inerte, par exemple d'azote pur. L'eau utilisée est de préférence
 10 débarrassée de l'oxygène qu'elle contient en solution.

L'hydrolyse enzymatique peut être effectuée avec des enzymes
 lipolytiques appropriés (caractérisation par le numéro d'E.C.
 3.1.1.3), en particulier des lipases du pancréas (stéapsine).
 L'exécution peut se dérouler suivant les enseignements de F.E.
 15 Ludy et al., J. Am. Oil Chem. Soc. 41, 693 (1964). Dans ce cas,
 on part avantageusement d'une émulsion de l'H.F. dans une solu-
 tion tampon qui convient pour la réaction enzymatique, par
 exemple dans un tampon dans la gamme de pH comprise entre 7,0
 et 8,5, de préférence 8.

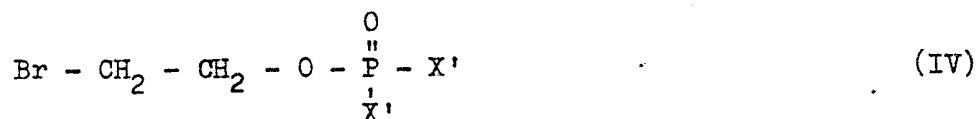
20 En tant que tampon, on peut utiliser par exemple une solu-
 tion tri-tamponnée et, en tant qu'émulsionnants, on envisagera
 l'utilisation d'émulsionnants compatibles avec les enzymes du
 type "huile dans l'eau", par exemple les éléments émulsionnants
 qui sont présents dans la bile (sels d'acides biliaires).

25 La réaction enzymatique peut s'effectuer entre la tempéra-
 ture ambiante et une température élevée - en fonction des carac-
 téristiques d'activité de l'enzyme ou des enzymes utilisés. Par
 la suite, on procède opportunément à une séparation d'avec les
 produits, en majorité hydrophiles, de la première phase réaction-
 30 nelle, par exemple par extraction avec un produit d'épuisement
 approprié (de préférence directement pour le traitement ultérieur)
 comme par exemple un éther, tel que l'éther diéthylique ou
 l'éther diisopropylique.

Après la préparation qui convient (par exemple un séchage, une réduction de volume), on peut éventuellement procéder de façon connue en soi à une hydrogénation, afin de convertir les composés insaturés (de formules IIIc et IIId) en composés saturés (tels que IIIa et IIIb = composés de formule IIIA). (2ème phase réactionnelle). L'hydrogénation peut être effectuée avec de l'hydrogène, avec utilisation des catalyseurs en soi connus. On mentionnera des catalyseurs métalliques, auquel cas on peut opportunément mettre à profit l'expérience de la technique dans le domaine de l'hydrogénation des graisses. Pour la préparation de composés marqués par ^3H , on peut utiliser, de façon connue en soi, du tritium à la place d'hydrogène.

C'est ainsi qu'on peut par exemple utiliser comme catalyseur le platine sous forme d'oxyde de platine. L'hydrogénation s'effectue en règle générale sous pression légèrement élevée.

Après un traitement ultérieur approprié (élimination du solvant par distillation, séchage du résidu, par exemple par distillation azéotropique de l'eau avec le benzène anhydre, la pyridine, etc.), le produit de la 2ème phase réactionnelle est phosphorylé par réaction avec le composé de formule IV

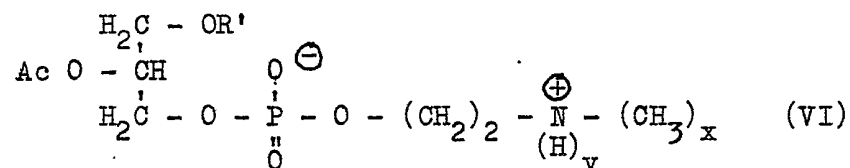


dans laquelle X' est mis pour un chlore ou un brome, de préférence dans un solvant approprié, par exemple un hydrocarbure halogéné comme le trichloréthylène, le chloroforme, un éther comme le dioxanne, le tétrahydrofuranne, un hydrocarbure aromatique comme le toluène, de préférence en présence d'un accepteur de protons, comme par exemple une amine tertiaire, sous agitation et, le cas échéant, avec apport de chaleur et sous une atmosphère protectrice de gaz inerte (anhydre), comme par exemple l'azote. Puis, de préférence sans isoler le produit formé (halogénure d'acide (1-alcoyl-2-acylglycéro-3) (β-bromoéthyl)-phosphorique) et après séparation du résidu formé et élimination du solvant, par exemple par évaporation sous vide, on traite par une solution

aqueuse, de préférence en dissolvant le produit dans un solvant inerte, miscible à l'eau, comme par exemple le tétrahydrofurane, le dioxanne, par exemple en solution tampon et en présence d'EDTA, de préférence dans la gamme alcaline, par exemple à un pH de l'ordre de 10, et en traitant de manière contrôlée et dans les limites d'une période relativement courte, par exemple 0,5 heures. Puis on extrait avec un agent d'épuisement approprié, comme par exemple l'éther diisopropylique et, après élimination de celui-ci, par exemple par évaporation sous vide, on fait réagir le produit dans un solvant approprié, comme par exemple un mélange d'un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme, d'un nitrile tel que l'acétonitrile et d'un alcool comme par exemple l'isopropanol, avec une amine de formule V



dans laquelle x et y ont les significations données précédemment, pour obtenir le composé de formule VI

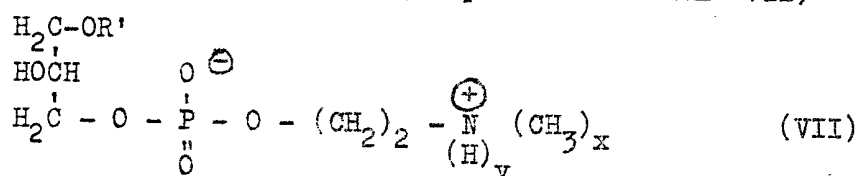


dans laquelle Ac et R', x et y ont les significations données ci-dessus, cette réaction étant menée de préférence avec apport de chaleur, par exemple à 50°C, et en l'espace de plusieurs heures, par exemple de 5 heures environ (3ème phase réactionnelle). On peut ensuite éliminer les traces de triméthylamine, par exemple par distillation avec le chloroforme/méthanol (2 : 1, v/v) et le chloroforme.

En une autre phase réactionnelle (4ème phase réactionnelle), le groupe acyle en position 2 est chassé par hydrolyse, par exemple par réaction du composé de formule VI, dissous dans un solvant approprié, comme par exemple un hydrocarbure halogéné, avec des alcoolates, par exemple KOH méthanolique 0,33 N, à la température ambiante. L'hydrolysate est neutralisé, par exemple par addition de formiate d'éthyle sous agitation, puis on ajoute un agent d'épuisement, comme par exemple le chloroforme, suivi de

méthanol et d'eau. Après extraction répétée, l'agent d'épuisement est éliminé, par exemple par évaporation sous vide, et le résidu est séché, par exemple par traitement par un solvant formant un azéotrope (chloroforme/méthanol (2 : 1, v/v), suivi
5 de chloroforme).

On peut ensuite dissoudre de nouveau, par exemple dans le chloroforme, et précipiter la substance, par exemple avec de l'acétone à température réduite. En tant que résultat de la 4ème phase réactionnelle, on obtient des composés du type de
10 la 1-alcoylglycéro-3-phosphocholine (composés de formule VII)



dans laquelle R', x et y ont les significations données précédemment. Dans la 5ème phase réactionnelle finale, il est introduit de façon connue en soi, en position 2 du composé de formule
15 VII, un groupe acétyle, ce qui fait que les composés voulus de formule IA sont obtenus : cela s'effectue par exemple par acétylation avec l'anhydride acétique dans un solvant approprié, par exemple un solvant aromatique comme le benzène, le toluène, un nitrile comme l'acétonitrile ou un mélange de solvants, de
20 préférence avec chauffage, par exemple jusqu'à 80°C environ, et avec addition de catalyseurs, par exemple de composés pyridiniques tels que des dialcoylaminopyridines, pendant quelques heures, par exemple 4 à 5 heures. Le traitement ultérieur peut être effectué de la manière habituelle.

25 A la suite de l'élimination des éléments volatils dans l'évaporateur rotatif à 40°C environ, on peut effectuer, par exemple par les procédés usuels de la chromatographie, une purification aboutissant aux composés de formule IA. Aux composés obtenus dans la 5ème phase réactionnelle peut être attribuée
30 la formule IA; ils se révèlent identiques dans leurs propriétés - dans la mesure où on peut les mettre en évidence - au Platelet Activating Factor (PAF) - dans la mesure où l'on connaît celui-ci.

Les rendements, par rapport au produit de départ de formule IIA, sont tout à fait satisfaisants. Ainsi est offerte à la technique une nouvelle voie, intéressante du point de vue économique, pour la préparation de la classe de composés (I) à laquelle appartiennent les effecteurs de formule IA mentionnés. En même temps, il est également ouverte une voie techniquement intéressante pour les composés de formule VII qui présentent eux aussi une activité biologique.

Les exemples qui suivent sont destinés à expliquer le procédé suivant l'invention.

Techniques d'analyse

L'examen analytique des composés de départ, intermédiaires et finals peut être effectué par chromatographie en couche mince sur gel de silice 60 (DC-Alufolien, fabricant E. Merck AG) dans le système de solvants n-hexane-éther diéthylique-acide acétique (60 : 40 : 1, v/v) pour les composés neutres et dans le système chloroforme-méthanol-acide acétique-eau (50 : 25 : 8 : 4, v/v) pour les lipides ioniques.

Les séparations opératoires peuvent être effectuées sur gel de silice H (couche de 0,5 mm) de la firme E. Merck AG, dans le système mentionné en dernier lieu et dans le système méthanol-eau (2 : 1, v/v). Pour la mise en évidence des produits, on peut utiliser le réactif au bleu de molybdène de J.C. Dittmer et R.L. Lester (J. Lipid Res. 5, 126 (1964)) ou le noircissement au chauffage avec l'acide sulfurique concentré.

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse a été effectuée avec un chromatographe en phase gazeuse F22 Perkin-Elmer (Perkin-Elmer & Co. GmbH, Bodenseewerk), avec une colonne à gaz de 200 x 0,5 cm chargée de Silar 5 EP à 10 % sur Gas-Chrom Q (Applied Science Laboratories, Inc., State College, Pa 16801, USA) à 220°C.

Synthèse

Au cas où des lipides insaturés étaient impliqués, on a opéré dans toute la mesure du possible sous atmosphère d'azote pur. L'eau utilisée a été débarrassée de l'oxygène par ébulli-

tion, puis en la laissant refroidir sous atmosphère d'azote.

Sauf indication contraire, les chiffres donnés en pourcentage se rapportent au poids. Les valeurs de température sont données en degrés Celsius.

5 1ère phase réactionnelle (formule IIA - formule III)

2,0 g d'huile de foie d'Hydrolagus colliei (correspondant à 1,6 mmol du composé IIA) sont émulsionnés dans un verre de centrifugeuse de 100 ml avec 40 ml de solution tampon triple à l'HCl de pH 8, contenant 5 ml d'une solution aqueuse à 22 % de chlorure de calcium et 10 ml d'une solution à 0,1 % de sels d'acides biliaires. La liaison ester de la position 1 (ou 3) des glycérolipides est rompue hydrolytiquement par addition de 900 mg de pancréatine, en agitant de temps à autre à 40°C pendant 1,5 h. On refroidit à la température ambiante l'émulsion formée, on extrait à trois reprises avec 30 ml d'éther diisopropylique chaque fois et on sépare les phases par centrifugation.

15 2ème phase réactionnelle (hydrogénation; formules IIIc et IIId
→ IIIa et IIIb)

20 La phase éther diisopropylique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, réduite à la moitié environ dans l'évaporateur rotatif et hydrogénée pendant 3 heures sur 200 mg de bioxyde de platine sous une pression de 3,5 kg/cm². On élimine le catalyseur par centrifugation et on lave avec 20 ml d'éther diisopropylique. Les fractions éther sont réunies et l'éther est éliminé à l'évaporateur rotatif. Les traces d'eau dans le résidu légèrement jaunâtre sont éliminées par distillation à deux reprises avec 30 ml de benzène chaque fois.

30 La réaction peut être menée de façon analogue avec le tritium à la place d'hydrogène.

Le produit brut (de formule III) peut être utilisé en tant que tel dans la phase réactionnelle suivante.

3ème phase réactionnelle (phosphorylation et réaction avec la triméthylamine; formule III → formule VI)

35 1,3 g de bichlorure d'acide 2-brométhylphosphorique sont dissous dans 20 ml de trichloréthylène dans un ballon à trois

tubulaires et la solution est refroidie dans un bain d'eau et de glace. Après addition d'un mélange de 30 ml de trichloréthylène et de 1,5 ml de triéthylamine, la solution est réchauffée à 30°C et on fait passer un courant d'azote anhydre pendant 10 minutes. A cette solution, on ajoute le produit de la phase réactionnelle 2 précédente (composé de formule III) dans 30 ml de trichloréthylène et on y incorpore 1,5 ml de triéthylamine au moyen d'une ampoule à brome en l'espace de 1,5 heures, sous agitation vigoureuse à 30°. On poursuit l'agitation pendant 30 minutes encore, on élimine par filtration le dépôt formé et on évapore le filtrat.

Le résidu huileux rougeâtre est dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane. Des solutions de 10 ml d'acétate de sodium 0,5 M aqueux et de 0,7 ml d'acide éthylène-diamine-tétraacétique 0,5 M aqueux (pH 10,5) sont ajoutées et le mélange est agité pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est dilué avec 15 ml d'eau, puis soumis à une extraction avec deux portions de 100 ml d'éther diisopropylique. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est dissous dans un mélange de 8 ml de chloroforme, de 13 ml d'isopropanol et de 13 ml d'acétonitrile. A cette solution, on ajoute 16 ml de triéthylamine aqueuse (à 45 %) sous agitation à 50° et on laisse la réaction se poursuivre pendant 5 heures. La solution de couleur orange est concentrée à l'évaporateur rotatif et les traces de triméthylamine sont éliminées par distillation avec du chloroforme-méthanol (2 : 1, v/v) et avec du chloroforme. Le résidu peut être utilisé, tel qu'il se présente, dans la phase réactionnelle immédiatement suivante.

4ème phase réactionnelle (hydrolyse du radical acyle → formule VII)

Le produit brut de la phase réactionnelle précédente (de formule VI) est dissous dans 100 ml de chloroforme et traité pendant une heure à la température ambiante par 50 ml de KOH méthanolique 0,33 N. L'hydrolysate est neutralisé par addition de 15 ml de formiate d'éthyle et agité pendant 15 minutes à la température ambiante. Puis on y ajoute 30 ml de chloroforme, 45 ml de méthanol et 60 ml d'eau. La phase chloroformique est enlevée,

la phase aqueuse-alcoolique est soumise à une extraction avec deux portions de 30 ml de chloroforme chacune. Les phases chloroformiques sont réunies, le chloroforme est éliminé à l'évaporateur rotatif et les traces d'eau sont extraites par distillation répétée avec du chloroforme-méthanol (2 : 1, v/v).

Une solution du résidu dans 20 ml de chloroforme est versée dans un godet de centrifugeuse de 100 ml, mélangée avec au total 70 ml d'acétone par petites portions et abandonnée à 5° pendant une nuit. Le dépôt jaunâtre formé est séparé par précipitation au moyen d'une centrifugation à -10°, puis dissous dans 10 ml de chloroforme. La solution résultante est mélangée avec au total 50 ml d'acétone par petites quantités et abandonnée pendant 3 heures à 5°.

Le dépôt formé est séparé par centrifugation et séché sur du chlorure de calcium dans l'exsiccateur sous vide pendant plusieurs heures. Le produit hygroscopique, légèrement jaunâtre peut être utilisé directement dans la phase réactionnelle immédiatement suivante.

5ème phase réactionnelle (acétylation de la formule VII → la formule IA)

Le produit séché de la 4ème phase réactionnelle (formule VII, 1 mmol) est mis en suspension dans un mélange de 7 ml de benzène et 5 ml d'acétonitrile, auquel ont été ajoutés 0,4 ml (4 mmol environ) d'anhydride acétique. On chauffe le mélange à une température de 60 à 80°. Après refroidissement à la température ambiante, on y ajoute 150 mg de 4-diméthylaminopyridine. La suspension est maintenue pendant 4 à 5 heures à la température ambiante. On élimine le solvant dans l'évaporateur rotatif à 40°, puis on dissout le résidu jaunâtre avec un peu de chloroforme et on sépare sur couches de gel de silice H. La fraction contenant le produit final de formule IA est râclée et le produit recherché est élué avec du méthanol.

A la suite de l'élimination du solvant par distillation dans l'évaporateur rotatif, on ajoute 10 ml d'acétone au résidu incolore. La solution est maintenue quelques heures à -10° en

étant agitée de temps à autre. On récupère le dépôt incolore par centrifugation et on le sèche dans l'exsiccateur sous vide sur chlorure de calcium. Le composé de formule IA est obtenu dans une quantité de 0,35 g (10,65 mmol, ce qui correspond à un rendement total de 24 %). P.f. 220° (décomposition), $[\alpha]_D^{23} = -3,0$ (c = 0,6 dans CHCl₃).

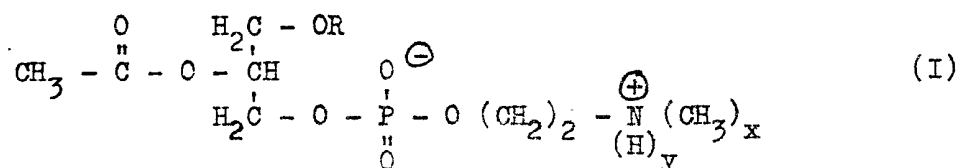
Absorption IR = 1060, 1100, 1120 cm⁻¹ (P-O-C, oscillations C-O), 1240 cm⁻¹ (P=O), 1740 cm⁻¹ (C=O), 2850, 2920 cm⁻¹ (C-H).

Préparation du composé de formule IV

10 Les composés de formule IV, comme par exemple le bichlorure d'acide brométhylphosphorique, peuvent être préparés de façon connue en soi, par exemple par réaction du 2-brométhanol avec l'oxychlorure de phosphore (cf. H. Eibl, A. Wicksch, Chem. Phys. Lipids 22, 1 (1978)).

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse pour la préparation d'effecteurs physiologiques de formule I



5 dans laquelle R représente un radical alcoyle saturé ou insaturé et x est un nombre entier de 1 à 3, y est 0 ou un nombre de 1 à 2 et la somme x + y donne le nombre 3, caractérisé en ce qu'on utilise, en tant que substance de départ pour la synthèse, des composés d'origine naturelle de formule II



dans laquelle R' représente un radical alcoyle saturé ou insaturé et Ac un radical acide gras.

2. Procédé de synthèse pour la préparation d'effecteurs physiologiques selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la
15 formule I, R est mis pour un radical alcoyle $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ et/ou un radical alcoyle $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$, de préférence sous forme de radicaux alcoyle linéaires, ou pour les radicaux alcényle contenant le même nombre de carbones, et en ce qu'on utilise, en tant que substance de départ, des composés de formule IIA



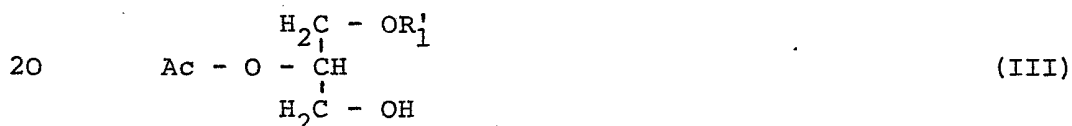
dans laquelle R' est mis pour un radical alcoyle $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ et/ou

$C_{18}H_{37}$ ou pour un radical alcényle $C_{16}H_{31}$ et/ou $C_{18}H_{35}$, de préférence pour des radicaux alcoyle ou alcényle linéaires, et Ac représente un radical acyle.

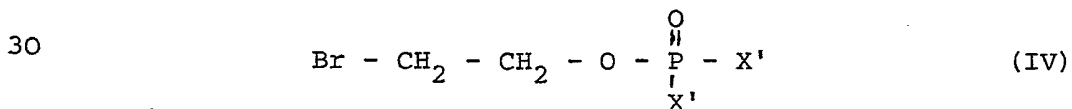
3. Procédé de synthèse selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise, en tant que substance de départ, de l'huile de foie de poissons.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on utilise de l'huile de foie du "poisson-conseiller" du Pacifique (Hydrolagus colliei) et/ou du "poisson conseiller" de Nouvelle-Zélande (Hydrolagus novozealandiae) et/ou du requin du Groenland (Somniosus microcephalus) et/ou de l'aiguillat (Squalus acanthias) et/ou de la chimère monstrueuse (Chimæra monstrosa).

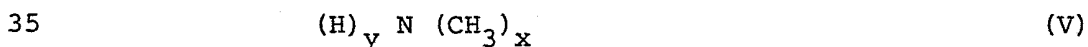
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'en une 1ère phase réactionnelle, le composé de formule II est partiellement désacylé avec des enzymes lipolytiques de n° E.C. 3.1.1.3 pour donner les composés de formule III



R'_1 ayant la même signification que R' dans la formule II ou IIA, en ce qu'en une 2ème phase réactionnelle, les composés de formule III sont éventuellement convertis entièrement, par hydrogénation catalytique, en composés de formule III dans laquelle R'_1 est mis pour un radical alcoyle saturé (composés de formule IIIA), en ce qu'en une 3ème phase réactionnelle, le composé de formule III est phosphorylé avec le composé de formule IV

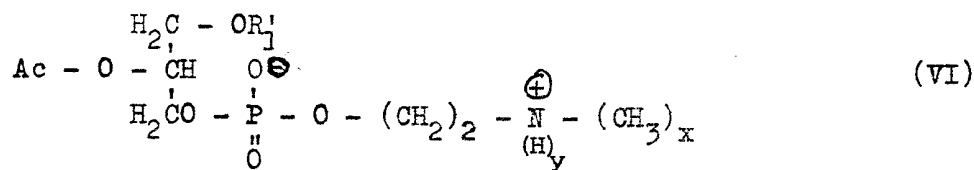


dans laquelle X' est mis pour un chlore ou un brome, le radical X' restant est saponifié et le produit formé est mis en réaction avec une amine de formule V

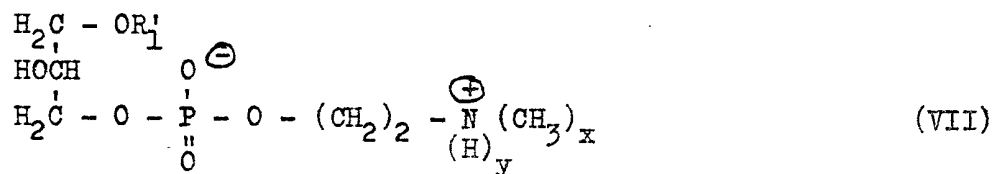


dans laquelle x et y ont les significations données précédemment,

pour fournir le composé de formule VI



- dans laquelle Ac et R'₁, x et y ont les significations données précédemment, et en ce que dans une 4ème phase réactionnelle, le groupe Ac en position 2 du radical glycérine dans la formule VI est éliminé hydrolytiquement pour donner le composé de formule VII



- dans laquelle R'₁ a la signification donnée précédemment et,
- 10 dans une 5ème phase réactionnelle, un radical acétyle est introduit en position 2 du radical glycérine du composé de formule VII.
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que dans la lère phase réactionnelle, on émulsionne le composé de formule II avec un émulsionnant compatible avec l'enzyme.
- 15 7. Procédé de synthèse selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce qu'on utilise une pancréatine dans la lère phase réactionnelle.
8. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que dans la 4ème phase réactionnelle, on saponifie le groupe acyle en
- 20 position 2 du composé de formule VI avec une lessive alcoolique d'alcali.
9. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que dans la 5ème phase réactionnelle, on introduit un radical acétyle en position 2 du radical glycérine du composé de formule VII en
- 25 utilisant l'anhydride acétique avec addition de composés pyridiniques, de préférence des dialcoylaminopyridines.
10. Procédé pour la préparation des composés de formule VII, suivant les phases réactionnelles 1 à 4 de la revendication 5.
11. Utilisation, en tant qu'effecteurs physiologiques, des

composés de formule I, préparés suivant le procédé des revendications 1 à 9.

12. Utilisation, en tant que substances actives dans des préparations pharmaceutiques, des composés de formule I, obtenus
5 suivant le procédé des revendications 1 à 9.

13. Procédé selon la revendication 5 pour la préparation de composés de formule I marqués par le tritium, caractérisé en ce qu'on utilise du tritium à la place d'hydrogène dans la 2ème phase réactionnelle.

10 14. Utilisation, dans l'analyse clinico-chimique, des composés préparés suivant la revendication 13.

15. Composés de formule I suivant la revendication 1, dans lesquels R est mis pour un radical alcényle $C_{16}H_{31}$ et/ou $C_{18}H_{35}$.

16. Utilisation, en tant qu'effecteurs physiologiques, des
15 composés de formule I selon la revendication 15.