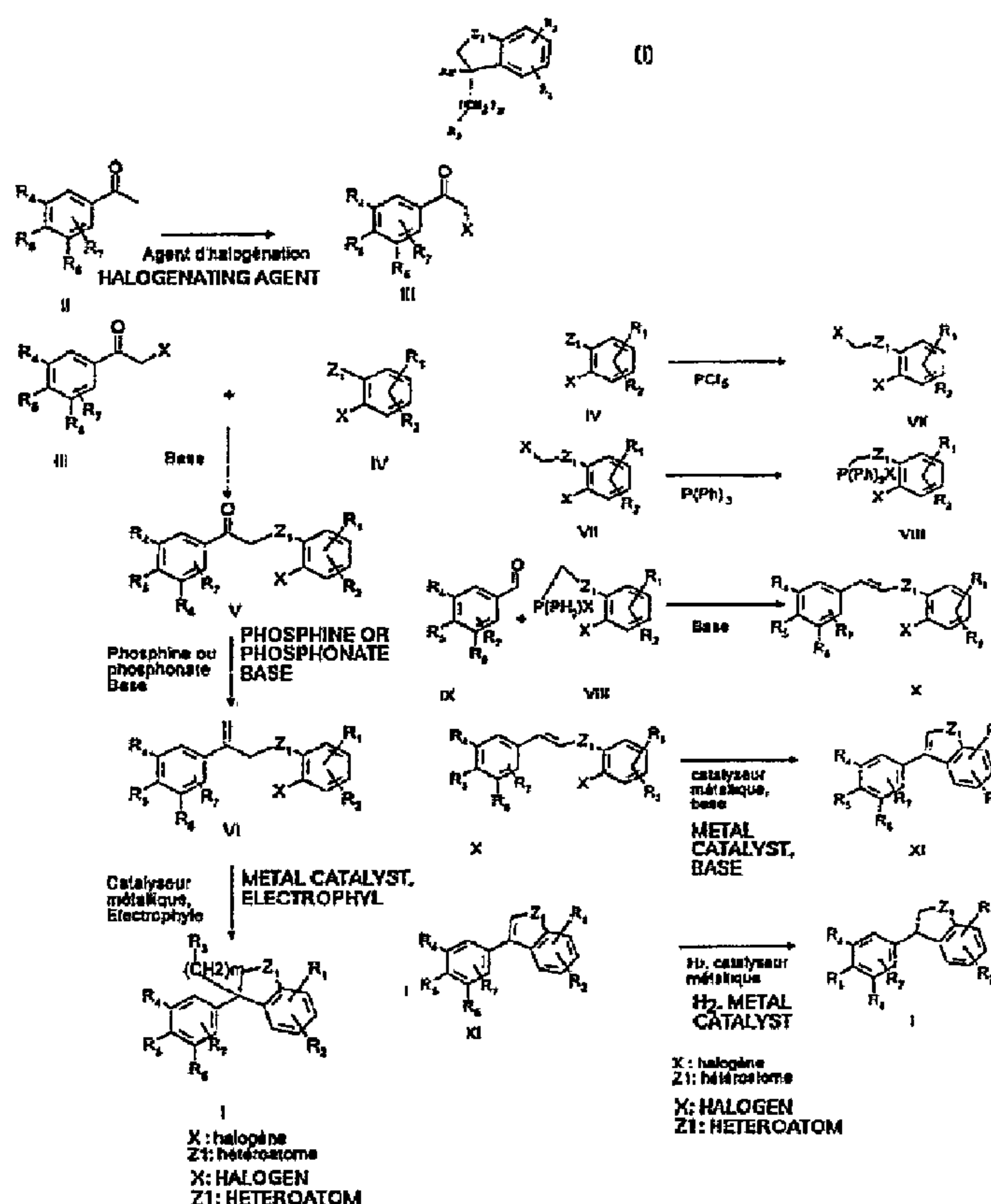




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1997/02/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1997/08/14
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2004/03/30
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1997/09/30
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1997/000217
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1997/029100
(30) Priorité/Priority: 1996/02/06 (96/01424) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ C07D 307/79, A61K 31/70, A61K 31/395, A61K 31/38, A61K 7/00, A61K 31/34, A61K 38/04, C07K 5/04, C07H 5/06, C07D 409/04, C07D 407/04, C07D 405/04, C07D 209/04, C07H 13/02, C07D 333/54
(72) Inventeurs/Inventors:
DIAZ, PHILIPPE, FR;
CHARPENTIER, BRUNO, FR
(73) Propriétaire/Owner:
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES
DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D.
GALDERMA), FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPOSES BIARYLES HETEROCYCLIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES
LES CONTENANT ET UTILISATIONS
(54) Title: HETEROCYCLIC DIARYL COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS
CONTAINING SAME, AND USES THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouveaux composés biaryles hétérocycliques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire



(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued):**

(affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtamologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 307/80, 307/79, 307/93, A61K 31/34	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/29100 (43) Date de publication internationale: 14 août 1997 (14.08.97)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00217

(22) Date de dépôt international: 4 février 1997 (04.02.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/01424 6 février 1996 (06.02.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DIAZ, Philippe [FR/FR]; 4, avenue du Parc Robiony, F-06200 Nice (FR). CHARPENTIER, Bruno [FR/FR]; 252, chemin de la Gorgue, F-06410 Biot (FR).

(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, SD, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: HETEROCYCLIC DIARYL COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME, AND USES THEREOF

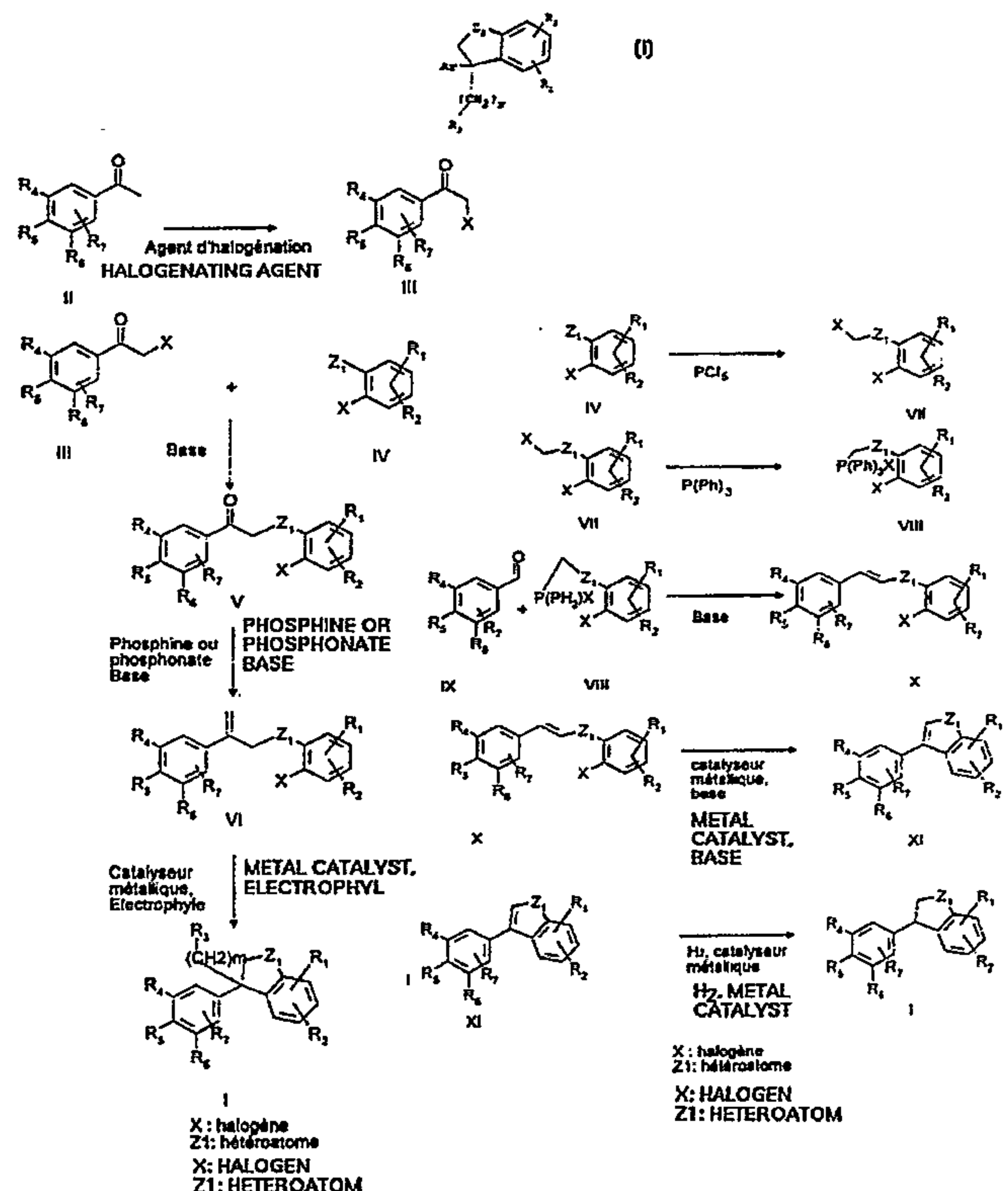
(54) Titre: COMPOSÉS BIARYLES HÉTÉROCYCLIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMÉTIQUES LES CONTENANT ET UTILISATIONS

(57) Abstract

Novel heterocyclic diaryl compounds of general formula (I), and the use thereof in pharmaceutical compositions for use in human or veterinary medicine (particularly for dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmological disorders), or in cosmetic compositions, are disclosed.

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux composés biaryles hétérocycliques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtamologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.



COMPOSES BIARYLES HETEROCYCLIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT ET UTILISATIONS

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biaryles hétérocycliques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10

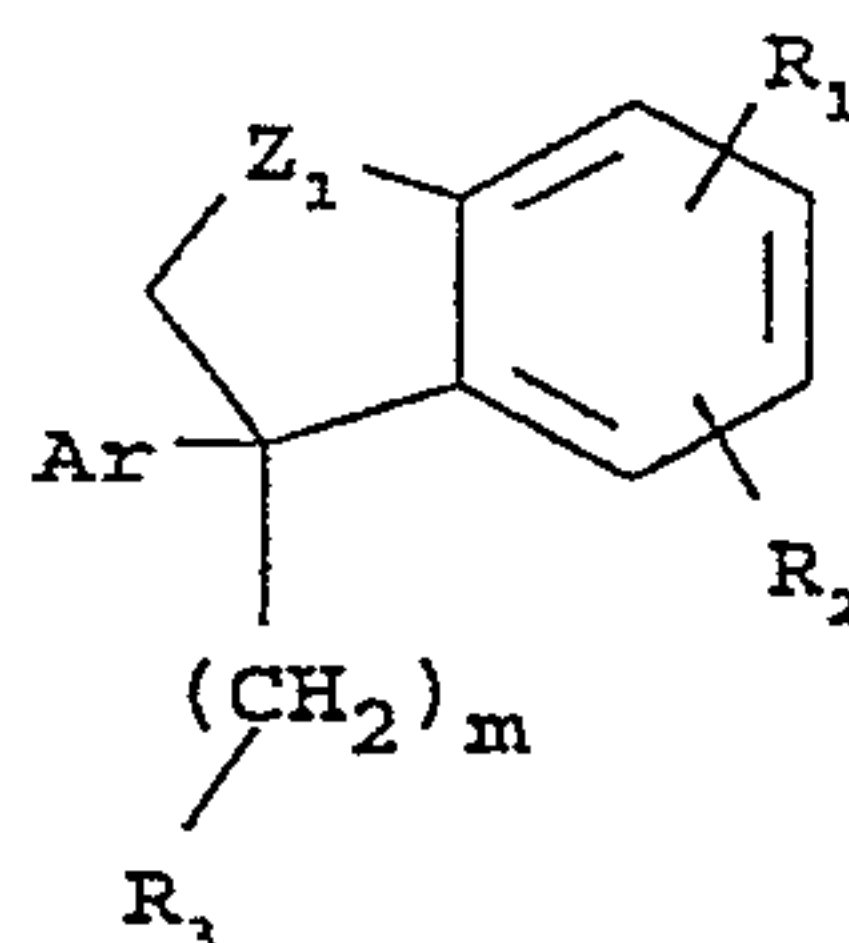
Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et

20 traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



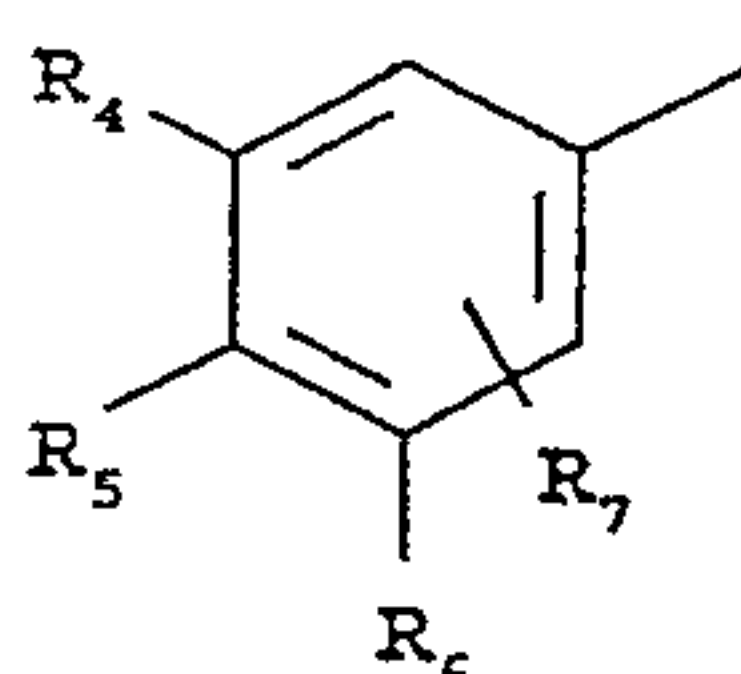
30

(I)

dans laquelle:

- Ar représente

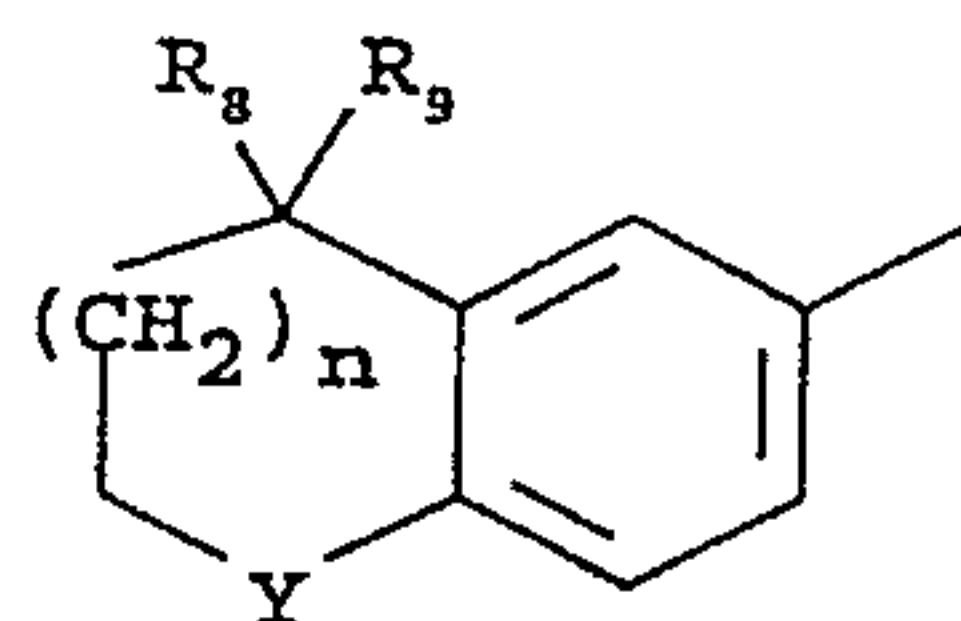
35 - soit le radical de formule (II) suivante :



(II)

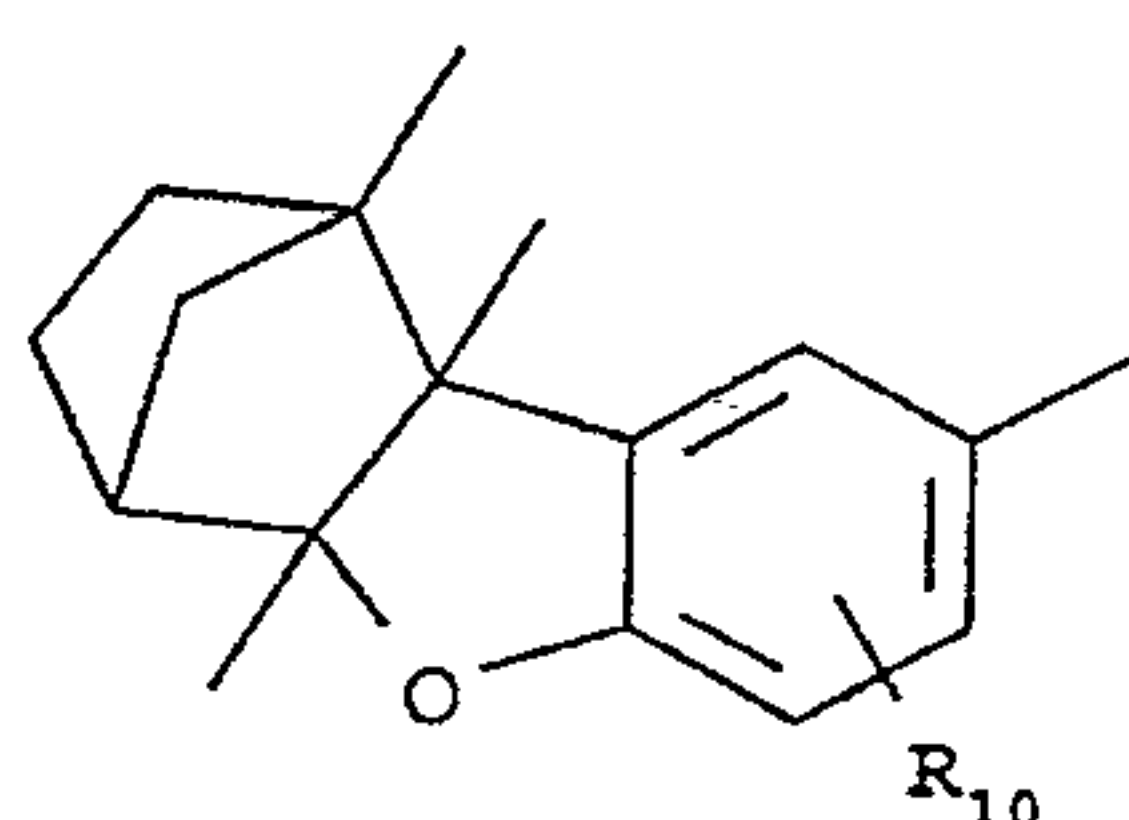
2

soit le radical de formule (III) suivante :



(III)

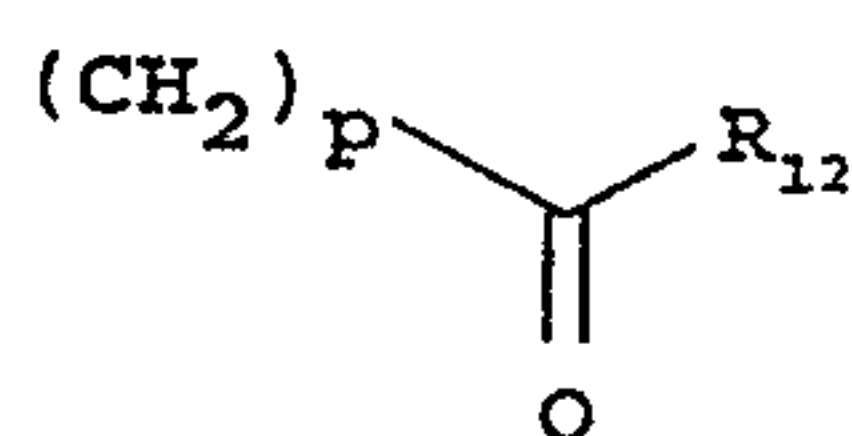
soit le radical de formule (IV) suivante :



(IV)

- R₁ représente un atome ou un radical choisi parmi

- (i) le radical -CH₃,
- (ii) le radical -(CH₂)_p-O-R₁₁,
- (iii) un radical -OR₁₁,
- (iv) un radical



- (v) un radical -S(O)_t-R₁₃,

R₁₁, R₁₂, R₁₃, p et t ayant les significations données ci-après,

- R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou le radical -OR₁₁,

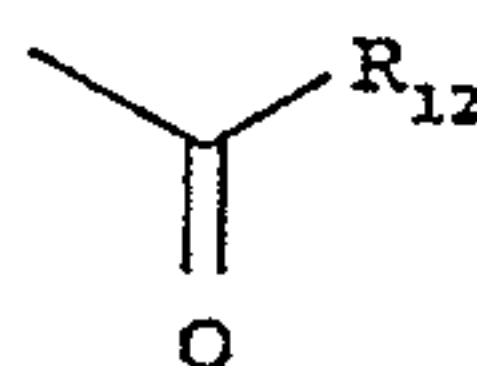
R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

- R₃ représente un atome ou un radical choisi parmi :

- (i) un atome ou un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkényle, un radical alkynyle, un radical aryle, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical polyéther, un radical cyano ou un radical -O-R₁₁,

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

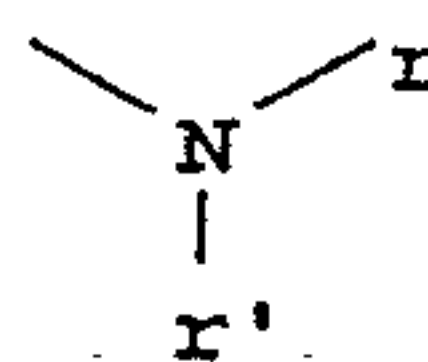
- (ii) un radical



R₁₂ ayant la signification donnée ci-après,

- (iii) un radical

3



r et r' ayant la signification donnée ci-après

- Z₁ représente O, S, NR',
- m est un nombre entier compris entre 0 et 10,

étant entendu que dans tout ce qui précède :

- 10 R₄, R₅, R₆, R₇, identiques ou différents, sont choisis parmi:
- (i) un atome d'hydrogène,
 - (ii) un radical alkyle présentant au moins 4 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényl est au moins substitué par deux atomes de carbone,
 - 15 (iii) un radical cycloalkyle,
 - (iv) un radical -(Z₂)_n-(CH₂)_q-CO-R₁₂,
 - (v) un radical -Z₃-R₁₁,
- avec au moins un des radicaux R₄, R₅, R₆ et R₇ étant un radical alkyle tel que défini en (ii) ou un radical cycloalkyle (iii),
- 20 Z₂, Z₃, R₁₁, R₁₂, n et q ayant les significations données ci-après,

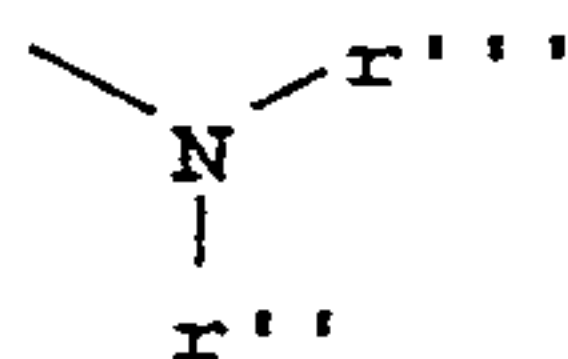
R₈ et R₉ représentent des radicaux alkyles inférieurs,

25 R₁₀ représente un radical alkyle inférieur, un radical -OR₁₁ ou un radical polyéther,

R₁₁, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle, un radical aralkyle, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle ou un radical polyéther, un radical acyle inférieur,

30 R₁₂, identique ou différent, représente:

- (a) un atome d'hydrogène, un radical alkynyle, un radical alkényle, un radical alkyle, un hétérocycle,
- (b) un radical



35 r'' et r''' ayant la signification donnée ci-après

- (c) un radical -OR₁₃

40 R₁₃, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre, d'acide aminé ou de peptide.

R', identique ou différent, représente un groupement protecteur de fonctions amines, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical polyéther ou

un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre,

5 r et r', identiques ou différents, représentent des groupements protecteurs de fonctions amines, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical polyéther ou un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre, ou encore pris ensemble, forment un hétérocycle,

10 r'' et r''', identiques ou différents, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical polyéther ou un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre, ou encore pris ensemble, forment un hétérocycle,

15 Y représente C(R₉)₂, O, S, Nr', CHOH, CO, SO, SO₂,

Z₂ représente O, S, NR',

Z₃ représente O ou S,

20 n, identique ou différent, est égal à 0 ou 1; p, identique ou différent, est égal à 0, 1, 2 ou 3; t est égal à 0, 1, 2 ou 3; q est un entier compris entre 0 et 10,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

25 Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, 30 maléique et mandélique. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

35 Selon la présente invention, on entend par radical alkyle un radical linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ayant de 1 à 20, de préférence de 1 à 12, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle. Lorsqu'il est inférieur, le radical alkyl comprend généralement de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone.

40 Parmi les radicaux alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

45 Parmi les radicaux alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

Parmi les radicaux alkyle présentant au moins 4 atomes de carbone, où le carbone attaché au radical phényl est au moins substitué par deux atomes de carbone, on peut citer le radical tertibutyle.

Par radical alkényle, on entend un radical ayant de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une ou plusieurs doubles liaisons.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Par radical alkynyle, on entend un radical ayant de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une à plusieurs triple liaisons.

10 Parmi les radicaux alkynyle, on préfère un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone, notamment un radical propargyle.

Par radical acyle inférieur, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence, les radicaux acétyle, propionyle ou pivaloyle,

Par groupement protecteur de fonction amine, on entend les groupements correspondants décrits dans "Protecting groups in organic synthesis" by T.W Greene, Ed. by John Wiley and Sons (1981), tel que le groupe carbamate 9-fluorenylméthyle, le groupe carbamate t-butyle ou le groupe
20 carbamate allyle.

Par radical cycloalkyle, on entend un radical alcane cyclique ou polycyclique contenant de 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou des atomes d'halogène ou un ou des radicaux hydroxyle et de préférence les radicaux adamantyle ou 1-méthylcyclohexyle.

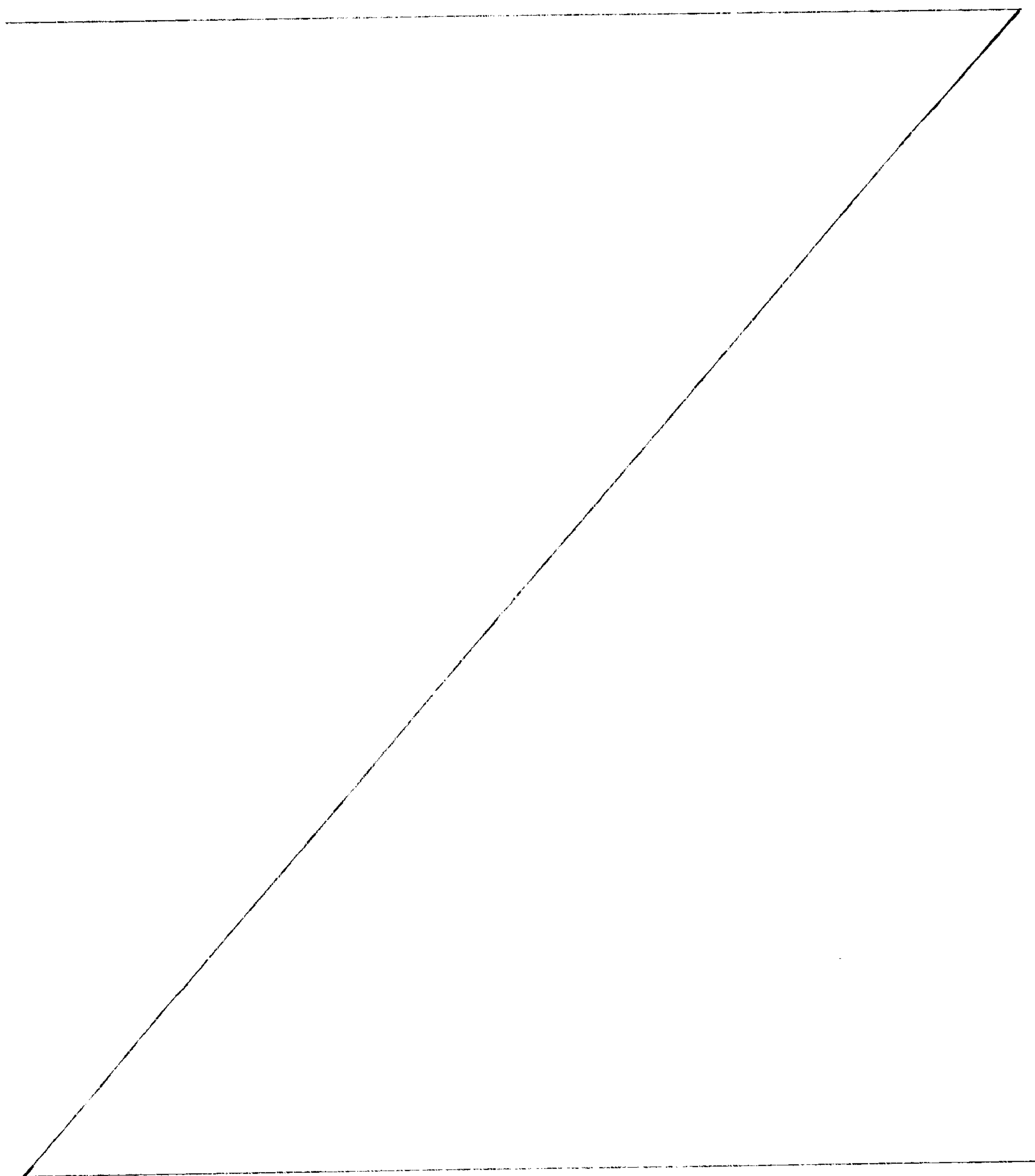
Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes d'oxygène ou de soufre tel que les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

30 Par radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 groupes hydroxyles.

5a

Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Parmi les radicaux aryle éventuellement substitués, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.



Parmi les radicaux aralkyle, éventuellement substitués, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.

- 5 Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de l'un des acides aminés tels que la lysine, la glycine ou l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Par radical aminoalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, notamment les radicaux aminométhyle, 3-aminopropyle, 6-aminohexyle.

Parmi les radicaux cycloaliphatiques de C₃ à C₆ atomes de carbone, on peut citer plus particulièrement le radical cyclopropyle et cyclohexyle.

Parmi les atomes d'halogène, on préfère le fluor ou le chlore.

Lorsque les radicaux R₂ et R₉ représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants:

- Acide 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran - 6-carboxylique,

- 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran - 5-carboxylique,

- 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,

- 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 5 - 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- Acide 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique,
- 10 - 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- Acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique,
- 15 - 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- Acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 20 - 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 25 - Acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique,
- 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- 30 - Acide 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 35 - 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-oyl]-morpholine,
- 40 - N-4-hydroxyphényl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxamide,
- N-butyl-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxamide,
- 45 - 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylate de méthyle,

- acide 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique,
- 5 - 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 10 - acide 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 15 - 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 20 - acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 25 - 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-méthanol,
- 30 - 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carbaldehyde,
- 35 - (-)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- 40 - (+)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- 45 - (-)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 50 - (+)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 55 - 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 60 - acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 65 - acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-hexyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 70 - 3-Méthoxycarbonylméthyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 75 - acide 3-carboxyméthyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes, les conditions ci-dessous sont respectées:

- R_1 est un radical $-(CH_2)_p-CO-O-R_{13}$

- R_2 est un hydrogène

- R_3 est un hydrogène ou un radical alkényle

- R_5 ou R_6 est un radical $-OR_{11}$

- R_7 est un radical cycloalkyle

- Z_1 est un atome d'oxygène

- Y est un radical $C(R_g)_2$

- m est égal à 1.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1 et 2.

Ainsi les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus (figure 1) à partir de la cétone II, par halogénéation, par exemple au moyen d'un agent de bromation tel que le brome. Le composé III obtenu est ensuite couplé avec le composé IV, en présence de base telle que le carbonate de potassium ou l'hydrure de sodium. Le dérivé couplé V est soumis à l'action d'une phosphine ou d'un phosphonate en présence d'une base pour conduire au composé VI. Le composé VI est cyclisé par action d'un catalyseur métallique comme le diacétate de palladium, en présence d'un donneur d'hydrure comme l'acide formique ou d'un nucléophile comme le vinyl tributyl étain ou l'acétate de lithium et si nécessaire d'une base.

L'adjonction de sels ou de zéolites d'argent comme Ag_3PO_4 et de phosphines chirales comme le Binap permet d'induire une cyclisation asymétrique.

Les composés de formule générale (I) peuvent aussi être obtenus selon le schéma de synthèse de la figure 2. Le composé VII est obtenu par halogénéation du produit IV par le pentachlorure de phosphore par exemple. Il est converti en sel de phosphonium VIII par action de triphényl phosphine (selon le brevet EP 428423A2). Celui-ci est couplé à un aldéhyde ou une cétone IX, par action d'une base comme le méthanolate de sodium ou l'hydrure de sodium pour donner l'éther d'énol X. Il est cyclisé en présence d'un catalyseur métallique comme le diacétate de palladium, en présence d'une base comme la tributylamine pour

donner le produit XI. Le composé de formule (I) est obtenu après hydrogenation du produit XI.

5 Les produits de formule générale (I) ainsi obtenus peuvent servir de produits de départ pour la fabrication d'autres produits de formule générale (I). Ces dérivés seront obtenus selon les méthodes classiques de synthèse employées en chimie, telles que celles décrites dans "Advanced Organic Chemistry" de J. March; John Willey and Sons, 1985.

10 Par exemple, on peut procéder aux modifications fonctionnelles du groupe R₁ comme indiqué ci-dessous:

acide carboxylique	-> ester
ester	-> acide carboxylique
acide	-> chlorure d'acide
chlorure d'acide	-> amide
acide	-> amide
acide	-> alcool
alcool	-> aldéhyde
amide	-> amine
thiol	-> thioéther
thioéther	-> sulfoxyde
thioéther	-> sulfone
acide sulfonique	-> ester sulfonique
acide sulfonique	-> sulfonamide
acide sulfinique	-> ester sulfinique

15 Les composés selon l'invention présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités de ces composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération

20 cellulaire. Dans le test de différenciation des cellules (F9), il est possible d'évaluer une activité agoniste, comme une activité antagoniste aux récepteurs de l'acide rétinoïque. En effet, un antagoniste est inactif lorsqu'il est seul dans ce test, mais inhibe partiellement ou totalement l'effet produit par un rétinolide agoniste sur la morphologie et sur la sécrétion de l'activateur plasminogène. Certains de ces

25 composés présentent donc également une activité dans un test qui consiste à identifier des molécules antagonistes des RARs, tel que décrit dans la demande **de brevet français n°2,735,371 déposée le 19 juin 1995 par la demanderesse.**

30 Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité antagoniste des RARs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi, la réponse à une application topique sur l'oreille d'un

mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être inhibée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule antagoniste des RARs. En outre, certains de ces composés peuvent apporter une synergie à l'activité biologique de produits se liant aux récepteurs nucléaires.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

5 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

10

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, **telles que les leucémies promyélocytaires,**

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

15

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané, telle que le syndrome de Kaposi, ou général,

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,

20

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire, telles que l'artériosclérose, **l'hypertension et le diabète non insulino dépendant,**

25

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

30 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

35

40

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

45

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinoïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400*, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

*** (marque de commerce)**

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

Dans les exemples : TTN signifie TétramethylTetrahydroNaphtyl

A. EXEMPLES DE COMPOSES

EXEMPLE 1

Procédé de préparation du 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

Acide 4-iodo-3-hydroxybenzoïque.

On additionne goutte à goutte une solution de perchlorate de sodium à 3,6% à un mélange d'acide 4-hydroxybenzoïque (2,55 g, 18,5 mmol), de soude (0,74 g, 18,5 mmol), d'iodure de sodium (2,77 g, 18,5 mmol) dans le méthanol (50 ml), à 0°C. On laisse agiter deux heures à 0°C. On additionne 20 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%. Après agitation, on acidifie par de l'acide chlorydrique jusqu'à pH 1. On extrait par 100 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée deux fois par 80 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse: 2,71 g, Rendement: quantitatif. Pf: 178-185°C

RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): 7,13 (1H Ar, dd, J=1,08 Hz, J=7,55Hz), 7,41 (1H Ar, d, J=1,08 Hz), 7,76 (1H Ar, d, J=7,55 Hz), 10,71 (1H, s), 12,96 (1H, s).

4-iodo-3-hydroxybenzoate de méthyle.

On chauffe à reflux une solution d'acide 4-iodo 3-hydroxybenzoïque (2,71 g, 10 mmol) et d'acide sulfurique (0,7 ml) dans le méthanol (17 ml), pendant 6 h. On ajoute 20 ml d'eau et on alcalinise avec du bicarbonate de soude jusqu'à neutralité. On extrait par de l'éther éthylique (60 ml). La phase organique est lavée par deux fois 30 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 %, heptane 50 %).

Solide blanc. Masse: 2g. Rendement: 72%. Pf: 164°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 3,91 (3H, s), 5,70 (1H, s), 7,33 (1H Ar, d, J=8,16Hz), 7,64 (1H Ar, s), 7,75 (1H Ar, d, J=8,16 Hz).

3-[(3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyl)méthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle.

Une solution de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybromoacétophénone (2,5g, 6,86 mmol), de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle (1,9 g, 6,83 mmol) et de carbonate de potassium (0,95 g, 6,88 mmol) dans la méthyléthylcétone (50 ml), est chauffée à reflux pendant cinq heures. On filtre le milieu réactionnel, puis on

ajoute 40 ml d'eau et 40 ml d'éther éthylique. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 %, heptane 70 %).

Solide blanc. Masse: 2,52 g, Rendement: 66%. Pf: 156°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,77 (6H, s), 2,10 (9H, s), 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (1H Ar, d, J=9,2 Hz), 7,37 à 7,41 (2H Ar, m), 7,87 à 7,92 (3H Ar, m).

4-Iodo-3-[2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzyl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle

On additionne en 8 heures, à un mélange de 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoylméthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle (2,52 g, 4,49 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphine (2,45 g,) dans le THF (60 ml), du méthylate de sodium (0,94 ml).

On agite 12 heures à température ambiante. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait par 40 ml d'éther éthylique et 40 ml d'eau. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 60 %, heptane 40 %).

Solide blanc. Masse: 1,16 g, Rendement: 46%. Pf: 73°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,77 (6H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (6H, s), 3,85 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,54 (2H, s), 6,86 (1H Ar, d, J=8,3 Hz), 7,28 à 7,40 (4H Ar, m), 7,51 (1H Ar, d, J=1,7 Hz), 7,86 (1H Ar, d, J=8,1 Hz).

3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

On chauffe à 95°C pendant 7 jours un mélange de tributylamine (0,42 g, 2,26 mmol), de triphénylphosphine (0,012 g, 0,05mmol), de diacétate de palladium (0,005 g, 0,02 mmol), et de 4-Iodo-3-[2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzyl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle (1,13 g, 2,02 mmol) dans l'acétonitrile (12 ml). On réapprovisionne les 5 premier jours en catalyseur et triphénylphosphine. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

On rajoute 20 ml d'eau et 20 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 50% heptane 50 %)

Solide blanc. Masse: 236 mg, Rendement: 27%. Pf: 91-92°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,73 (9H, s), 2,03 (9H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,48 (1H, d, $J=8,68$ Hz), 4,61 (1H, d, $J=8,68$ Hz), 6,78 (1H Ar, d, $J=8,52$ Hz), 7,03 à 7,14 (3H Ar, m), 7,52 (1H Ar, d, $J=1,14$ Hz), 7,63 (1H Ar, dd, $J=7,79$ Hz, $J=1,36$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 29,57, 29,24, 37,25, 37,37, 40,65, 49,86, 52,32, 55,21, 86,83, 111,02, 11,53, 123,12, 124,06, 124,79, 124,95, 130,69, 137,08, 138,69, 141,81, 157,72, 159,92, 167,22.

EXEMPLE 2

Procédé de préparation de l'acide 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

On chauffe 6 h à reflux un mélange de 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (62 mg, 0,14 mmol), de soude (0,012 g, 0,3 mmol), et d'hydroxyde de lithium (0,012 g, 0,28 mmol). On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle. On acidifie par une solution d'acide chlorhydrique concentrée jusqu'à un pH = 1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH_2Cl_2 50% AcOEt 50 %). Solide blanc. Masse: 43 mg, Rendement: 72%. Pf: 86°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,75 (9H, s), 2,03 (9H, s), 3,81 (3H, s), 4,50 (1H, d, $J=8,68$ Hz), 4,63 (1H, d, $J=8,68$ Hz), 6,79 (1H Ar, d, $J=8,50$), 7,05 (1H Ar, dd, $J=2,27$ Hz, $J=8,48$ Hz), 7,09 à 7,15 (2H Ar, m), 7,59 (1H Ar, s), 7,70 (1H Ar, dd, $J=1,25$ Hz, 7,79 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 25,95, 28,65, 36,66, 36,79, 40,07, 49,32, 54,63, 86,26, 110,95, 123,24, 123,59, 124,22, 124,34, 129, 24, 136,35, 138,13, 142,27, 157,17,

EXEMPLE 3

Procédé de préparation du 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

3-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle.

Une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2'-bromoacétonaphtone (1,26 g, 4,1 mmol), de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle (1,15 g, 4,1 mmol), et de carbonate de potassium (0,62 g, 4,6 mmol) dans la méthyléthylcétone (25 ml), est chauffée à reflux pendant trois heures. On filtre puis on concentre à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel. On ajoute 40 ml d'eau et 40 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase

organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 %, heptane 90 %).

5 Solide blanc. Masse: 1,69 g, Rendement: 81%. Pf: 124°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,31 (6H, s), 1,32 (6H, s), 1,71 (4H, s), 3,88 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,35 à 7,41 (2H Ar, m), 7,43 (1H Ar, d, J=8,25 Hz), 7,74 (1H Ar, dd, J=8,25, J=2,5 Hz), 7,90 (1H Ar, d, J=7,5 Hz), 7,98 (1H Ar, d, J=2,5 Hz).

10

4-Iodo-3-[2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle

15 On additionne en 8 heures, à un mélange de 3-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle (1,66 g, 3,28 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphine (1,63 g, 4,56 mmol) dans le THF (40 ml), du méthylate de sodium (0,62 ml, 3,28 mmol).

20 On agite deux jours à température ambiante. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait par 40 ml d'éther éthylique et 40 ml d'eau. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 60 %, heptane 40 %).

25 Solide blanc. Masse: 0,69 g, Rendement: 42%. Pf: 53°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,29 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,91 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,58 (2H, s), 7,20 à 7,41 (4 H Ar, m), 7,50 (1H Ar, d, J=1,15 Hz), 7,87 (1H Ar, d, J=8,00).

30

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 31,34, 31,44, 33,71, 33,88, 34,55, 34,69, 51,86, 70,47, 92,84, 112,25, 113,66, 123,01, 123,06, 123,89, 131,08, 135,05, 139,12, 142,01, 144,53, 156,85, 166,05.

35

3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

40 On chauffe à 60°C pendant 4 h un mélange de tributylamine (0,5 ml, 2,1 mmol), de diacétate de palladium (0,03 g, 0,2 mmol), d'acide formique (0,06 ml, 1,3 mmol) et de 4-Iodo-3-[2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle (0,65 g, 1,3 mmol) dans l'acétonitrile (10 ml). Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ajoute 20 ml d'eau et 20 ml d'éther d'éthylique. Après décantation, la phase

45 organique est lavée deux fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 60% heptane 40 %)

Solide blanc. Masse: 330 mg, Rendement: 68%. Pf: 121°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,20 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,25 (6H, s), 1,66 (4H, s), 1,73 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,48 (1H, d, $J=8,75$ Hz), 4,62 (1H, d, $J=8,75$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J=2$ Hz, $J=8,25$ Hz), 7,09 (1H Ar, d, $J=8$ Hz), 7,18 à 7,24 (2 H Ar, m), 7,52 (1H Ar, s), 7,63 (1H Ar, d, $J=8,00$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 26,16, 31,77, 31,87, 33,96, 34,37, 35,01, 35,10, 49,79, 52,09, 86,48, 110,82, 122,84, 123,67, 123,93, 124,30, 126,60, 130,56, 141,35, 142,15, 143,32, 144,88, 159,80, 166,97.

EXEMPLE 4

Procédé de préparation de l'acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

On agite à température ambiante pendant 24 h, un mélange de 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (290 mg, 0,77 mmol), de soude (0,06 g, 1,54 mmol), et d'hydroxyde de lithium (0,06 g, 1,54 mmol). On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle. On acidifie le mélange par une solution d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est obtenu par recristallisation dans un mélange heptane, éther éthylique (3/1).

Solide blanc. Masse: 240 mg, Rendement: 86%. Pf: 206°C

RMN ^1H (DMSO, 250 MHz): 1,17 (6H, s), 1,20 (6H, s), 1,61 (4H, s), 1,70 (3H, s), 4,50 (1H, d, $J=9$ Hz), 4,65 (1H, d, $J=9$ Hz), 6,98 (1H, d, $J=8,25$ Hz), 7,19 à 7,27 (3 H Ar, m), 7,34 (1H Ar, s), 7,54 (1H Ar, d, $J=7,75$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO, 250 MHz): 25,81, 31,63, 31,73, 33,69, 34,09, 34,63, 34,71, 49,30, 85,43, 110,14, 122,62, 123,50, 123,79, 124,32, 126,56, 131,37, 140,89, 142,63, 142,72, 144,34, 159,37, 167,15.

EXEMPLE 5

Procédé de préparation du 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle

Acide 3-iodo-4-hydroxybenzoïque.

On additionne goutte à goutte une solution de perchlorate de sodium à 3,6% à un mélange d'acide 4-hydroxybenzoïque (12,75 g, 0,92 mol), de soude (3,7 g, 0,92 mol), d'iodure de sodium (13,85 g, 0,92 mol) dans le méthanol (350 ml), à 0°C. On laisse agiter deux heures à 0°C. On additionne 100 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%. Après agitation, on acidifie par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 1. On extrait par 600 ml d'éther éthylique. La phase

organique est lavée deux fois par 400 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse: 28,76 g. Rendement: quantitatif. Pf: 157°C

- 5 RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): 6,74 (1H Ar, d, J=8,4 Hz), 7,71 (1H Ar, d, J=8,4 Hz), 8,13 (1H Ar, s), 10,16 (1H, s), 11,12 (1H, s).

3-Iodo-4-hydroxybenzoate de méthyle.

10

On chauffe à reflux une solution d'acide 3-iodo 4-hydroxybenzoïque (28,76 g, 0,11 mol) et d'acide sulfurique (6,6 ml) dans le méthanol (160 ml), pendant 6 h. On ajoute 300 ml d'eau et on alcalinise avec du bicarbonate de soude jusqu'à neutralité. On extrait par de l'éther éthylique (600 ml). La phase organique est

15

lavée par deux fois 400 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 %, CH₂Cl₂ 90 %).

Solide blanc. Masse: 19,1 g, Rendement: 63%. Pf: 153°C

20

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 3,89 (3H, s), 7,01 (2H Ar, d, J=8,5 Hz), 7,94 (1 H Ar, dd, J=8,5 Hz, J=2 Hz), 8,37 (1H Ar d, J=2 Hz)

- 25 **4-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthoxy]3-iodobenzoate de méthyle.**

30

Une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2'-bromoacétonaphtone (9,8 g, 0,032 mol), de 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle (8,8 g, 0,032 mol), et de carbonate de potassium (8,5 g, 0,062 mol) dans la méthyléthylcétone (450 ml), est chauffée à reflux pendant 1 jour. On filtre puis on concentre à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel. On ajoute 500 ml d'eau et 500 ml d'éther éthylique. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée

35

deux fois par 500 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 %, heptane 90 %).

Solide blanc. Masse: 9,56 g. Rendement: 60%. Pf: 125°C.

40

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,30 (6H, s), 1,32 (6H, s), 1,71 (4H, s), 3,88 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,70 (1H Ar, d, J=8,7Hz), 7,43 (1H Ar, d, J=8,5Hz), 7,74 (1H Ar, dd, J=2Hz, J=8,5 Hz), 7,93 (1H Ar, dd, J=8,7, J=2,3 Hz), 7,98 (1H Ar, d, J=2 Hz), 8,48 (1H Ar, d, J=2,3 Hz).

45

3-Iodo-4-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle

On additionne en 8 heures, à un mélange de 4-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthoxy]-3-iodobenzoate de méthyle (7,50 g, 14,8 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphine (7,30 g, 20,42 mmol) dans le THF (80 ml), une solution de méthylate de sodium à 30 % (2,67 g, 14,83 mmol).

5 On agite 18 heures à température ambiante. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait par 90 ml d'éther éthylique et 90 ml d'eau. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 90 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur
10 colonne de silice (CH₂Cl₂ 70 %, heptane 30 %).

Solide blanc. Masse: 4,71 g, Rendement: 63%. Pf: 126°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,29 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,89 (3H, s), 4,99 (2H, s), 5,55 (1H, s), 5,59 (1H, s), 6,87 (1H Ar, d, J=8,7Hz), 7,21 à 7,33 (2H
15 Ar, m), 7,38 (1H Ar, d, J=1,8 Hz), 8,00 (1H Ar, dd, J=8,7, J=2 Hz), 8,48 (1H Ar, d, J=2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 31,79, 31,90, 34,16, 34,33, 34,96, 35,10, 52,09, 70,81, 85,85, 111,35, 112,73, 114,05, 123,33, 124,17, 124,46, 126,71, 129,67,
20 131,45, 131,74, 135,23, 141,06, 141,99, 145,05, 145,10, 160,67, 165,47.

3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle

25 On chauffe à 95°C pendant 4 h un mélange de tributylamine (2,28 ml, 9,6 mmol), de diacétate de palladium (0,06 g, 0,3 mmol), d'acide formique (0,29 ml, 7,4 mmol) et de 3-Iodo-4-[2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle (1,37 g, 2,72 mmol) dans l'acétonitrile (25 ml).
30 Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ajoute 40 ml d'eau et 40 ml d'éther d'éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂
35 50% heptane 50 %)

Solide blanc. Masse: 630 mg, Rendement: 61%. Pf: 74°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,20 à 1,24 (12H, m), 1,65 (4H, s), 1,73 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,66 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,87 (1H Ar, d, J=8,3Hz),
40 6,96 (1H Ar, dd, J=8,3, J=2 Hz), 7,19 à 7,24 (2H Ar, m), 7,73 (1H Ar, d, J=1,8 Hz), 7,92 (1H Ar, dd, J=8,3, J=2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 26,63, 31,99, 32,08, 32,11, 34,18, 35,21, 35,32, 49,45, 52,04, 87,37, 109,82, 123,31, 123,98, 124,36, 126,46, 126,85, 131,41,
45 136,62, 142,56, 143,49, 145,04, 163,91, 167,19.

EXEMPLE 6

Procédé de préparation de l'acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique

On agite 5 jours à température ambiante, un mélange de 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle (510 mg, 1,35 mmol), de soude (0,33 g, 7,9 mmol), d'hydroxyde de lithium (0,33 g, 7,9 mmol) et d'eau dans le THF. On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle. On acidifie le mélange par une solution d'acide chlorhydrique concentrée jusqu'à pH 1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est lavé à l'heptane.

Solide blanc. Masse: 400 mg, Rendement: 83%. Pf: 246°C

RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): 1,20 à 1,23 (12H, m), 1,64 (4H, s), 1,74 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,44 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,66 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,85 (1H Ar, d, J=7,5 Hz), 6,96 (1H Ar, dd, J=8,3, J=2 Hz), 7,19 à 7,24 (2H Ar, m), 7,73 (1H Ar, d, J=1,8 Hz), 7,92 (1H Ar, dd, J=8,3, J=2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 250 MHz): 26,26, 31,63, 31,72, 31,75, 33,83, 34,25, 34,96, 35,06, 49,14, 87,01, 109,34, 123,36, 123,74, 124,03, 126,41, 126,52, 131,38, 136,25, 142,39, 143,02, 144,60, 163,59, 167,90.

EXEMPLE 7

Procédé de préparation du 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-methanodibenzofuranne; (THTMDBF).

50 g (0,267 mmoles) de bromoanisole en solution dans 120 ml d'éther éthylique sont traités à 0°C par 200 ml de n-Butyllithium (1,6 M dans l'hexane), puis le milieu est laissé sous agitation à température ambiante durant la nuit. On ajoute alors goutte à goutte 41,57 g (273 mmoles) de (+) Fenchone (Fluka) dans 100 ml d'éther éthylique et laisse sous agitation 6 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé dans 200 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium.

Après extraction par 600 ml d'éther éthylique, rinçage à l'eau, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation, le résidu est chromatographié sur silice pour conduire à 61,26 g (88%) du 2-O-Anisyl-2-endo-fenchyl Alcool fondant à 62-64°C ; $\alpha_D = +78^\circ$ (c = 1, éthanol).

A une solution de 55,24 g (0,21 mmoles) de 2-O-Anisyl-2-endo-fenchyl Alcool et de 4 g de carbonate de calcium dans 800 ml de chloroforme, on ajoute à -10°C, 57,5 g 0,276 mmoles de pentachlorure de phosphore.

Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant deux heures, puis on ajoute du carbonate de potassium (30 g) et on filtre. Le résidu solide est rincé au chloroforme puis chromatographié sur silice dans un mélange hexane/CH₂Cl₂ (9:1) pour conduire à 31,5 g (65%) du dérivé attendu fondant à 68°C ; $\alpha_D = -39,5^\circ$ (c = 1, éthanol).

La même synthèse effectuée à partir de la (-) fenchone conduit à l'isomère dextrogyre du THTMDBF, fondant à 68°C ; $\alpha_D = +36,3^\circ$ (c = 1, éthanol).

10 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-methanodibenzofuranne-8-yl, méthylcétone

A une solution de 14,67 g de chlorure d'aluminium (0,11 mmoles) dans 150 ml de CH₂Cl₂, on ajoute goutte à goutte une solution contenant 22,8 g (0.1 mmole) de (-) THTMDBF et 7,8 ml (0,11 mmoles) de chlorure d'acétyle dans 200 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 4 h puis est versé dans l'eau glacée et extrait par CH₂Cl₂. Après un traitement habituel de la phase organique, suivi d'une chromatographie sur silice dans le mélange hexane/ether éthylique (85:15), on isole 17,26 g (64%) du dérivé attendu fondant à 140-142°C ; $\alpha_D = -4,3^\circ$ (c = 1, éthanol).

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-methanodibenzofuranne-8-yl, bromométhylcétone

18 g (66 mmoles) de la cétone obtenue à l'exemple 3 dans 100 ml de dioxanne et 100 ml d'éther sont traités par addition goutte à goutte d'une solution de 3,4 ml de brome dans 35 ml de CH₂Cl₂. On laisse sous agitation le milieu réactionnel 2 heures à température ambiante puis verse dans l'eau glacée et extrait par 800 ml d'éther éthylique. Après séchage et évaporation, le résidu est chromatographié sur silice dans le mélange Hexane/CH₂Cl₂ (50:50). On obtient 19,75 g (80%) du dérivé attendu sous forme d'huile orangée.

3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-oyl méthyloxy)-4-iodobenzoate de méthyle.

Une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl bromométhylcétone (2,5g, 6,86 mmol), de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle (1,9 g, 6,83 mmol) et de carbonate de potassium (0,95 g, 6,88 mmol) dans la méthyléthylcétone (50 ml), est chauffée à reflux pendant cinq heures. On filtre le milieu réactionnel, puis on ajoute 40 ml d'eau et 40 ml d'éther éthylique. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 %, heptane 70 %).

Huile incolore. Masse: 3,2 g, Rendement: 82%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 0,85 à 1,67 (16H, m), 2,27 (1H, d, $J=3,75$ Hz), 3,88 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,79 (1H Ar, d, $J=8,5$ Hz), 7,38 à 7,40 (2H Ar, m), 7,71 (1H Ar, d, $J=1,75$ Hz), 7,86 à 7,90 (2H Ar, m).

5

4-iodo-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-1-propényloxybenzoate de méthyle.

10 On additionne, sous azote, à température ambiante, goutte à goutte en 8 h une solution de méthanolate de sodium 30 % dans le méthanol (1 g, 5,56 mmol) à une solution de 3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl méthoxy)-4-iodobenzoate de méthyle (3g, 5,50 mmol), de bromure de méthyl triphénylphosphine (2,71 g, 7,58 mmol) dans le THF (30 ml).

15 On laisse agiter 8 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH_2Cl_2 90%, heptane 10%).

20 Huile incolore. Masse: 2,22 g, Rendement: 74%.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 0,87 à 1,66 (16H, m), 2,23 (1H, d, $J=3,75$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,51 (2H, s), 7,72 (1H Ar, d, $J=8,3$ Hz), 7,12 (1H Ar, s), 7,38 (1H Ar, d, $J=8,1$ Hz), 7,26 (1H Ar, dd, $J=1,6$ Hz), 7,51 (1H Ar, d, $J=1,6$ Hz), 7,86 (1H Ar, d, $J=8,1$ Hz).

30 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 17,83, 19,44, 21,75, 23,44, 33,97, 42,12, 49,00, 50,72, 52,17, 55,56, 71,02, 93,15, 97,99, 108,59, 112,53, 112,95, 121,44, 123,31, 126,20, 129,97, 131,34, 133,83, 139,41, 142,18, 157,14, 158,75, 166,39

3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

35 On chauffe 6h à 80°C une solution de 4-iodo-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-1-propényloxy benzoate de méthyle (0,71 g, 1,3 mmol) de diacétate de palladium (0,03 g, 0,13 mmol), d'acide formique (0,06 ml, 1,6 mmol), de tributylamine (0,6 ml, 2,6 mmol) dans 10 ml l'acétonitrile. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On

40 ajoute 20 ml d'eau et 20 ml d'éther d'éthylque. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On obtient un mélange des deux diastéréoisomères avec une proportion de 50/50. Le mélange des deux diastéréoisomères est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice

45 (CH_2Cl_2 80% heptane 20 %)

Huile incolore. Masse: 465 mg, Rendement: 85%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 0,76 à 1,63 (16H, m), 1,71 (3H, s), 2,21 (1H, d, $J=4,3$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,48 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 4,58 (1H, d, $J=8,5$ Hz) et 4,56 (1H, d, $J=8,5$ Hz): 2 diastéréoisomères, 6,65 (1H Ar, d, $J=8,3$ Hz), 6,84 (1H Ar, d, $J=2$ Hz) et 6,87 (1H Ar, d, $J=2$ Hz): 2 diastéréoisomères, 6,99 à 7,05 (2H Ar, m), 7,51 (1H Ar, s), 7,62 (2H Ar, d, $J=7,8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 17,87 et 17,98: 2 diastéréoisomères, 19,47, 21,92, 23,54, 26,49, 34,08 et 34,12: 2 diastéréoisomères, 42,12 et 42,15: 2 diastéréoisomères, 49,23, 49,57 et 49,65: 2 diastéréoisomères, 50,87, 52,11, 55,73 et 55,76: 2 diastéréoisomères, 86,82 et 86,86: 2 diastéréoisomères, 97,93, 108,53 et 108,61: 2 diastéréoisomères, 110,84, 121,41 et 121,65: 2 diastéréoisomères, 122,92, 123,69 et 123,73: 2 diastéréoisomères, 126,38 et 126,43: 2 diastéréoisomères, 130,52, 134,05, 136,63 et 136,71: 2 diastéréoisomères, 141,86 et 141,93: 2 diastéréoisomères, 157,57, 159,66 et 159,70: 2 diastéréoisomères, 166,98.

EXEMPLE 8

Procédé de préparation de l'acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

On agite 48 h à température ambiante, un mélange de 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (0,41 g, 0,98 mmol), de soude (0,1 g, 2,5 mmol), d'hydroxyde de lithium (0,1 g, 2,5 mmol) de méthanol et d'eau dans le THF.

On concentre le milieu réactionnel à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, puis on rajoute 10 ml d'eau. On acidifie la suspension par une solution d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH de 1. On filtre et le solide obtenu est recristallisé dans un mélange heptane éther (1:5).

Solide blanc. Masse: 311 mg, Rendement: 78 %. Pf: 184°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 Mhz) : 0,78 à 1,63 (16H, m), 1,73 (3H, s), 2,21 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 4,51 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 4,59 (1H, d, $J=8,5$ Hz) et 4,61 (1H, d, $J=8,5$ Hz): 2 diastéréoisomères, 6,67 (1H Ar, d, $J=8,3$ Hz), 6,86 (1H Ar, d, $J=2$ Hz) et 6,89 (1H Ar, d, $J=2$ Hz): 2 diastéréoisomères, 7,02 à 7,08 (2H Ar, m), 7,59 (1H Ar, s), 7,70 (2H Ar, d, $J=7,8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 17,90 et 18,02: 2 diastéréoisomères, 19,51, 21,94, 23,58, 26,48, 34,11, 42,15, 49,27, 49,65 et 49,73: 2 diastéréoisomères, 50,91, 55,77, 86,88, 98,00, 108,61 et 108,70: 2 diastéréoisomères, 111,40, 121,44 et 121,69: 2 diastéréoisomères, 123,68 et 123,85: 2 diastéréoisomères, 126,42 et 126,49: 2 diastéréoisomères, 129,67, 134,14, 136,53 et 136,60: 2 diastéréoisomères, 142,99 et 143,07: 2 diastéréoisomères, 157,64, 159,74 et 159,78: 2 diastéréoisomères, 171,94.

EXEMPLE 9

Procédé de préparation du 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

On chauffe à 80°C pendant 3 jours un mélange, de bis-(triphénylphosphine)-diacétate de palladium (0,15 g, 0,2 mmol), de tributyl vinyl étain (0,56 ml, 1,92 mmol) et de 4-Iodo-3-[2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle (1 g, 1,99 mmol) dans l'acétonitrile (20 ml) en rajoutant du tributyl vinyl étain (0,28 ml, 0,96 mmol) toutes les 24 h. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ajoute 40 ml d'eau et 40 ml d'éther d'éthylque. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 80% heptane 20 %)

Huile incolore. Masse: 250 mg, Rendement: 32%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,13 (6H, s), 1,16 (6H, s), 1,57 (4H, s), 2,77 (2H, t, J=7 Hz), 3,79 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=9 Hz), 4,55 (1H, d, J=9 Hz), 4,91 (1H, s), 4,97 (1H, d, J=6,5 Hz), 5,49 (1H, m), 6,92 (1H, dd, J=2 Hz, J=8,25 Hz), 7,05 (1H Ar, d, J=8,00 Hz), 7,07 à 7,14 (2 H Ar, m), 7,41 (1H Ar, s), 7,54 (1H Ar, d, J=8,00 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 31,64, 31,76, 33,82, 34,24, 34,88, 34,97, 43,26, 51,93, 53,30, 83,69, 110,63, 118,78, 122,27, 123,84, 124,53, 124,82, 126,58, 130,58, 133,46, 138,42, 140,85, 143,21, 144,79, 160,24, 166,78.

EXEMPLE 10

Procédé de préparation de l'acide 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

On agite à température ambiante pendant 3 jours, un mélange de 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (240 mg, 0,61 mmol), de soude (0,12 g, 3 mmol), et d'hydroxyde de lithium (0,06 g, 3 mmol). On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle. On acidifie le mélange par une solution d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est obtenu par recristallisation dans un mélange heptane, éther éthylique (3/1).

Solide blanc. Masse: 128 mg, Rendement: 54%. Pf: 167°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,23 (6H, s), 1,26 (6H, s), 1,67 (4H, s), 2,89 (2H, t, J=7 Hz), 4,61 (1H, d, J=8,75 Hz), 4,67 (1H, d, J=8,75 Hz), 5,04 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=4,5 Hz), 5,60 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J=2 Hz, J=8,25 Hz), 7,17 à 7,22 (3H Ar, m), 7,57 (1H Ar, s), 7,71 (1H Ar, dd, J=1,3, J=8,00 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 32,05, 32,18, 34,27, 34,69, 35,29, 35,38, 43,63, 53,78, 84,18, 111,57, 119,31, 123,41, 124,26, 124,95, 125,37, 127,05, 130,05, 133,79, 139,97, 141,11, 143,74, 145,30, 160,69, 171,87.

5

EXEMPLE 11**Procédé de préparation de [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-oyl]-morpholine**

10 Une solution de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylique (100 mg, 0.275 mmol), de 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.55mmol), de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (112 mg, 0.55 mmol) et de morpholine (0.024 ml, 0.255 mmol) dans 5 ml de THF et 2
15 ml de DMF, est agitée à température ambiante pendant 6 heures. On ajoute 30 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2x 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors réunies et lavées deux fois avec 30 ml d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit
20 est alors purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (heptane 50 % / acétate d'éthyle 50 %)
Solide blanc. Masse 80 mg. Rendement 70%. Pf 57°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,18 (3H, s) ; 1,22 (3H, s) ; 1,26 (6H, s) ; 1,66 (4H, s) ; 1,73 (3H, s) ; 3,64 (8H, m) ; 4,52 (1H, d , J=9Hz) ; 4,68 (1H , d ,
25 J=9Hz) ; 6,87 (1H, d , J=8.25Hz) ; 7,00 (1H, d , J=8.0Hz) ; 7,11 à 7,29 (4H, m)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250MHz): 26,03 ; 31,46 ; 31,57 ; 33,64 ; 34,03 ; 34,67 ; 34,77 ; 49,24 ; 66,56 ; 86,38 ; 109,37 ; 123,37 ; 123,64 ; 123,93 ; 126,30 ; 127,41 ; 128,05 ; 136,13 ; 142,01 ; 143,00 ; 144,48 ; 160,83 ; 170,37.

30

EXEMPLE 12**Procédé de préparation de N-4-hydroxyphényl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxamide**

35

Une solution de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylique (100 mg, 0.275 mmol), de 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.55mmol), de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (112 mg, 0.55 mmol) et de 4-aminophénol (30 mg, 0.255 mmol) dans 5 ml de THF et 2
40 ml de DMF, est agitée à température ambiante pendant 6 heures. On ajoute 30 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2x 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors réunies et lavées deux fois avec 30 ml d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit
45 est alors purifié par chromatographie flash sur colone de silice (heptane 50 % / acétate d'éthyle 50 %)
Solide blanc. Masse 45 mg. Rendement 36%. Pf 50°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : 1,21 (3H, s) ; 1,25 (9H, s) ; 1,66 (4H, s) ; 1,74 (3H, s) ; 4,52 (1H, d , J=9Hz) ; 4,68 (1H, d, J=9Hz) ; 6,70 (2H, d , j=8,5Hz) ; 6,90 (2H, d , J=8,5Hz) ; 6,97 (1H, dd, J=8.75,2.0) ; 7,20 à 7,27 (2H, m) ; 7,55 (1H, d, J=2,0Hz) ; 7,72 (2H, m)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250MHz) : 26,2 ; 31,7 ; 31,9 ; 33,9 ; 34,3 ; 34,9 ; 35,0 ; 49,3 ; 87,0 ; 109,8 ; 115,9 ; 123,3 ; 123,6 ; 123,8 ; 126,7 ; 127,4 ; 128,4 ; 129,8 ; 136,7 ; 142,2 ; 143,3 ; 144,9 ; 153,7 ; 162,8 ; 166,2

EXEMPLE 13

Procédé de préparation du N-butyl-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxamide:

Une solution de l'acide 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylique (100 mg, 0.275 mmol), de 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.55mmol), de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (112 mg, 0.55 mmol) et de butylamine (19 mg, 0.255 mmol) dans 5 ml de THF et 2 ml de DMF, est agitée à température ambiante pendant 6 heures. On ajoute 30 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2x 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors réunies et lavées deux fois avec 30 ml d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est alors purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (heptane 50 % / acétate d'éthyle 50 %)

Huile claire. Masse 80 mg. Rendement 69%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : 0,93 (3H, t) ; 1,24 (3H, s) ; 1,25 (6H, s) ; 1,36 (2H, m) ; 1,39 (2H, m) ; 1,62 (4H, s) ; 1,78 (3H, s) ; 3,40 (2H, q, J=7,5Hz, 13,0Hz) ; 4,48 (1H, d, J=9,0Hz) ; 4,65 (1H, d, J= 9,0Hz) ; 6,65 (1H, d , J=8,4Hz) ; 6,97 (1H, dd , J= 8,75Hz, 2,0Hz) ; 7,22 (2H, m) ; 7,48 (1H, d, J=2,0Hz) ; 7,62 (1H, dd, J=8,75Hz, 2,0Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250MHz) : 13,7 ; 20,1 ; 26,2 ; 31,68 ; 31,74 ; 33,8 ; 34,3 ; 34,8 ; 34,9 ; 39,7 ; 49,3 ; 86,9 ; 109,4 ; 123,4 ; 123,8 ; 124,0 ; 126,6 ; 127,7 ; 136,5 ; 142,3 ; 143,2 ; 144,7 ; 162,2 ; 167,1

EXEMPLE 14

Procédé de préparation de 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylate de méthyle

3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxybenzoylméthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle.

Une solution de 4-(1-adamantyl)-3-méthoxy-2'-bromoacétophénone (860 mg, 2,37 mmol), de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle (660 mg, 2,37 mmol) et de

carbonate de potassium (330 mg, 2,39 mmol) dans la méthyléthylcétone (20 ml), est chauffée à reflux pendant cinq heures. On filtre le milieu réactionnel, puis on ajoute 30 ml d'eau et 30 ml d'éther éthylique. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée deux fois par 30 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂).

Solide blanc. Masse: 900 mg, Rendement: 68%. Pf: 136°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,78 (6H, s), 2,11 (9H, s), 3,89 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,32 à 7,42 (3H Ar, m), 7,43 (1H Ar, s, J=1,5 Hz), 7,48 (1H Ar, dd, J=8 Hz, J=1,5Hz), 7,82 (1H Ar, d, J=8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 28,97 ; 37,03 ; 37,76 ; 40,24 ; 40,32 ; 52,42 ; 55,21 ; 71,62 ; 93,26 ; 110,35 ; 112,61 ; 120,91 ; 124,15 ; 126,91 ; 131,65 ; 132,98 ; 139,94 ; 145,59 ; 157,13 ; 159,34 ; 166,39 ; 192,69.

4-Iodo-3-[2-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle

On additionne en 8 heures, à un mélange de 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxybenzoylméthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle (870 mg, 1,55 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphine (790 mg, 2,21 mmol) dans le THF (10 ml), une solution de méthylate de sodium à 30 % dans le méthanol (0,3 ml, 1,6 mmol).

On agite 12 heures à température ambiante. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait par 40 ml d'éther éthylique et 40 ml d'eau. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 60 %, heptane 40 %).

Solide blanc. Masse: 535 mg, Rendement: 60 %, Pf: 109-111°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,77 (6H, s) ; 2,09 (3H, s) ; 2,10 (6H, s) ; 3,86 (3H, s) ; 3,91 (3H, s) ; 4,98 (2H, s), 5,62 (2H, s), 7,00 à 7,04 (2H Ar, m), 7,21 (1H Ar, d, J=7,25 Hz), 7,38 (1H Ar, dd, J=1,75 Hz, J=8,25 Hz), 7,50 (1H Ar, d, J=1,75Hz), 7,87 (1H Ar, d, J=8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 14,53 ; 23,11 ; 29,44 ; 29,51 ; 32,30 ; 37,35 ; 37,54 ; 41,00 ; 52,76 ; 55,55 ; 71,29 ; 93,70 ; 110,22 ; 113,12 ; 114,87 ; 118,66 ; 123,98 ; 126,97 ; 131,98 ; 137,35 ; 139,13 ; 140,03 ; 142,52 ; 157,69 ; 159,28 ; 166,93

3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylate de méthyle

On chauffe à 60°C pendant 3 h un mélange de tributylamine (0,44 ml, 1,84 mmol), de formiate de sodium (70 mg, 1,01 mmol), de diacétate de palladium (20 mg, 0,092 mmol), de 15 crown 5 (100 µl, 5 µmol) et de 4-Iodo-3-[2-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-1-propényloxy]benzoate de méthyle (515 mg, 0,92

mmol) dans l'acétonitrile (10 ml). On ajoute de l'acide formique (0,035 ml, 0,92 mmol) après 3 h de chauffe. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

On rajoute 5 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 5 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 70% heptane 30 %)

Solide blanc. Masse: 362 mg, Rendement: 91%. Pf: 108-111°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,67 (9H, s), 1,98 (9H, s), 3,65 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,41 (1H, d, J=8,75 Hz), 4,57 (1H, d, J=8,75 Hz), 6,62 (1H Ar, d, J=1,75 Hz), 6,75 (1H Ar, dd, J=8,25 Hz, J=1,75 Hz), 7,02 (1H Ar, d, J=7,75 Hz), 7,07 (1H Ar, d, J=7,75 Hz), 7,44 (1H Ar, s), 7,55 (1H Ar, d, J=8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 26,04, 29,10, 36,76, 37,15, 40,62, 49,79, 52,15, 54,98, 86,49, 110,17, 110,92, 118,24, 122,93, 123,96, 126,50, 130,72, 137,20, 141,20, 144,07, 158,88, 159,82, 166,97.

EXEMPLE 15

Procédé de préparation de l'acide 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique

On agite a température ambiante 3 jours un mélange de 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylate de méthyle (320 mg, 0,74 mmol), de soude (160 mg, 4 mmol), d'hydroxyde de lithium (160 mg, 4 mmol) de méthanol (1 ml) et d'eau (1 ml) dans le THF (6 ml). On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'éther éthylique. On acidifie par une solution d'acide chlorhydrique concentrée jusqu'à un pH =1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse: 282 mg, Rendement: 91%. Pf: 217-222°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,76 (9H, s), 2,06 (9H, s), 3,74 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=8,75 Hz), 4,67 (1H, d, J=8,75 Hz), 6,71 (1H Ar, s), 6,85 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7,09 à 7,17 (2H Ar, m), 7,59 (1H Ar, s), 7,71 (1H Ar, d, J=7,75 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 25,86, 28,85, 36,50, 36,92, 40,39, 49,54, 54,79, 86,16, 109,94, 110,88, 118,03, 122,92, 123,63, 126,24, 131,34, 136,85, 140,62, 143,99, 158,63, 159,52, 168,28.

EXEMPLE 16

Procédé de préparation de 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2'-bromoacétonaphtone

On additionne goutte à goutte une solution de brome (0,6 ml, 11,7 mmol) dans le
 5 dichlorométhane (5 ml) à une solution de 3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-
 tétraméthyl-2-acétonaphtone (2,59 g, 10,6 mmol) dans du dioxane (15 ml) et de
 l'éther éthylique (15 ml). La solution est agitée 1 h à température ambiante, puis
 est versée sur un mélange eau glace (25 g) et éther éthylique (25 ml). Après
 10 décantation la phase organique est lavée deux fois par de l'eau (25ml), séchée
 sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide
 à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice
 (CH₂Cl₂ 50 %, heptane 50 %) (Rf:0,3).
 Solide blanc. Masse: 1,2 g, Rendement: 35%. Pf: huile

15 RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,29 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,70 (4H, s), 2,49 (1H, s),
 4,59 (3H, s), 7,18 (1 H Ar, s), 7,67 (1 H Ar, s).

3-[(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthyloxy]-4-iodobenzoate de méthyle.

Une solution de 3- méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2'-
 bromoacétonaphtone (1,20 g, 3,7 mmol), de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de
 25 méthyle (1,15 g, 4,1 mmol) et de carbonate de potassium (0,56 g, 4 mmol) dans
 la méthyléthylcétone (25 ml) est chauffée à reflux pendant trois heures. On filtre
 puis on concentre à l'évaporateur rotatif le milieu réactionnel. On ajoute 40 ml
 d'eau et 40 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase
 organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium
 et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par
 30 chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 80 %, heptane 20 %),
 (Rf:0,4).
 Solide blanc. Masse: 1,65 g, Rendement: 86%. Pf: 89-94°C

35 RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 1,29 (6H, s), 1,31 (6H, s), 1,70 (4H, s), 2,49 (3H, s),
 3,88 (3H, s), 5,30 (2H, s), 7,19 (1H Ar, s), 7,30 (1H Ar, s), 7,37 (1H Ar, d, J=8 Hz),
 7,63 (1H Ar, s), 7,87 (1H Ar, d, J=8 Hz).

40 RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 20,94, 31,49, 31,87, 33,97, 34,46, 34,77, 34,83,
 52,31, 72,54, 92,94, 112,36, 123,93, 126,99, 130,40, 131,49, 132,15, 139,83,
 142,55, 149,94, 156,98, 166,27, 196,63.

4-Iodo-3-[2-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle

45 On additionne en 8 heures, à un mélange de 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
 5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthyloxy)-4-iodobenzoate de méthyle (1,6 g, 3,1
 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphine (1,51 g, 4,2 mmol) dans le THF
 (15 ml), du méthylate de sodium (0,62 ml, 3,17mmol).

On agite 3 jours à température ambiante. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait par 30 ml d'éther éthylique et 30 ml d'eau. Après décantation la phase organique est lavée deux fois par 30 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 90 %, heptane 10 %) (Rf: 0,67).

Solide blanc. Masse: 0,54 g, Rendement: 34%. Pf: 83-86°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 Mhz) : 1,27 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,68 (4H, s), 2,32 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,76 (2H, s), 5,22 (1H, s), 5,77 (1H, s), 7,13 (1 H Ar, d, J= 6,75 Hz), 7,36 à 7,43 (2H Ar, m), 7,87 (1H Ar, d, J=8,00).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 31,91, 31,99, 33,97, 34,06, 35,22, 52,37, 71,51, 93,14, 112,58, 115,53, 123,50, 127,03, 128,26, 131,57, 132,49, 136,36, 139,62, 142,37, 143,71, 144,46, 157,19, 166,54.

3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

On chauffe à 45°C pendant 8 h un mélange de tributylamine (0,4 ml, 0,88 mmol), de diacétate de palladium (0,017 g, 0,083 mmol), d'acide formique (0,034 ml, 0,91 mmol) de formiate de sodium (60 mg, 0,88 mmol) de 15 crown 5 et de 4-iodo-3-[2-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle (429 mg, 0,83 mmol) dans l'acétonitrile (10 ml). Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ajoute 20 ml d'eau et 20 ml d'éther d'éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 90% heptane 10 %)(Rf: 0,38).

Solide blanc. Masse: 180 mg, Rendement: 55%. Pf: 174,6°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,21 (3H, s), 1,26 (9H, s), 1,67 (4H, s), 1,76 (3H, s), 1,97 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=9 Hz), 4,78 (1H, d, J=9 Hz), 7,03 à 7,05 (2H Ar, m), 7,28 (1H Ar, s), 7,48 (1H Ar, s), 7,61 (1H Ar, d, J=7,75 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 21,63 ; 29,52 ; 32,03 ; 32,13 ; 32,26 ; 32,38 ; 34,14 ; 34,48 ; 35,54 ; 35,61 ; 50,35 ; 52,51 ; 85,05 ; 110,95 ; 122,94 ; 124,27 ; 125,60 ; 130,87 ; 131,13 ; 133,71 ; 139,10 ; 142,00 ; 142,28 ; 144,06 ; 160,03 ; 167,44.

EXEMPLE 17

Procédé de préparation de l'acide 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

On agite à température ambiante pendant 24 h un mélange de 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle (140 mg, 0,36 mmol), de soude (0,06 g, 1,54 mmol), et

d'hydroxyde de lithium (0,06 g, 1,54 mmol). On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'éther éthylique. On acidifie le mélange par une solution d'acide chlorhydrique concentrée jusqu'à pH 1. Après
 5 décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est obtenu par recristallisation dans un mélange heptane, éther éthylique (3/1). (AcOEt 90, heptane 10) (Rf: 0,56).

Solide blanc. Masse: 118 mg, Rendement: 87%. Pf: 247°C

10 RMN ¹H (CDCl₃, 250 Mhz) : 1,20 (3H, s), 1,25 (9H, s), 1,66 (4H, s), 1,76 (3H, s), 1,98 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=9 Hz), 4,77 (1H, d, J=9 Hz), 7,02 à 7,05 (2H Ar, m), 7,27 (1H Ar, s), 7,50 (1H Ar, s), 7,63 (1H Ar, d, J=7,15 Hz).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 21,60 ; 29,48 ; 32,00 ; 32,10 ; 32,22 ; 32,35 ; 34,09 ; 34,43 ; 35,51 ; 35,57 ; 50,30 ; 84,94 ; 111,14 ; 123,16 ; 124,14 ; 125,57 ; 131,06 ; 131,56 ; 133,66 ; 139,17 ; 141,69 ; 142,20 ; 143,95 ; 159,92 ; 169,11.

EXEMPLE 18

20 Procédé de préparation de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

25 Tris[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-(triméthylsilyloxy)phényl]boroxine.

Une solution de BuLi dans l'hexane 2,5 M (4,7 ml, 11,8 mmol) est additionnée goutte à goutte à une suspension de 4-bromo-2,6-*tert*-butyl triméthylsilyloxyphényle (4g, 11,2 mmol), dans TMEDA/THF (5 ml/40 ml) à -78°C. L'agitation est poursuivie 1h à la même température, puis le triméthylborate
 30 est additionné goutte à goutte à -78°C. L'agitation est poursuivie 45 mn à -78°C et 50 ml d'une solution de NH₄Cl saturée sont additionnés. Le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le pH de la solution est ajusté à 6,5 au moyen d'une solution d'HCl concentré. Le mélange est extrait par du CH₂Cl₂, lavé 2 fois à l'eau, séché et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Le produit est
 35 cristallisé dans l'heptane

poudre jaune. Masse: 2,36 g, Rendement: 66%. F=230°C. (235-237°C)¹²⁹

RMN δ ppm:

¹H (250 MHz, CDCl₃) : 0,46 (9H, s), 1,47 (18H, s), 8,16 (2H, s).

40 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl))-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

Un mélange de diacétate de palladium (9 mg, 0,04 mmol), de 4-Iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle (180 mg, 0,2 mmol), d'une solution de méthanolate de sodium à 30% dans le méthanol (70 mg, 0,4 mmol) et du produit Tris[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-(triméthylsilyloxy)phényl]boroxine (100 mg, 0,2 mmol) dans le DME (3 ml) est
 45 chauffé à 60°C pendant 2h. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur

rotatif sous vide à 40°C, et traité par 10 ml d'eau et d'éther éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 40% heptane 60 %)

Produit amorphe jaune. Masse: 22 mg, Rendement: 19%.

RMN δ ppm:

¹H (250 MHz, CDCl₃): 1,20 à 1,27 (30H, m, CH₃ TTN et tBu), 1,67 (4H, s, CH₂ TTN), 3,10 (1H, d, J=13 Hz, H du CH₂ du BHT), 3,40 (1H, d, J=13 Hz, H du CH₂ du BHT), 3,90 (3H, s, O-CH₃), 4,60 (1H, d, J=9 Hz, H du O-CH₂), 4,92 (1H, d, J=9 Hz, H du O-CH₂), 5,03 (1H, s, OH), 6,39 (2H Ar, s), 6,74 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7,04 (1H Ar, dd, J=2 Hz, J=8,3 Hz), 7,23 à 7,27 (2H Ar, m), 7,42 (1H Ar, d, J=1,5 Hz), 7,54 (1H Ar, dd, J=1,5 Hz, J=8 Hz).

¹³C (250 MHz, CDCl₃): 30,19 (CH₃ tBu), 31,78 (CH₃ TTN), 31,86 (CH₃ TTN), 32,05 (CH₃ TTN), 33,96 (C tBu), 34,04 (C TTN), 34,39 (C TTN), 35,02 (CH₂ TTN), 35,10 (CH₂ TTN), 46,72 (CH₂), 52,10 (C), 55,39 (OCH₃), 83,49 (CH₂O), 111,77 (CH Ar), 121,53 (CH Ar), 124,32 (CH Ar), 124,96 (CH Ar), 126,51 (CH Ar), 126,60 (CH Ar), 126,94 (CH Ar), 127,08 (C Ar), 130,51 (C Ar), 134,86 (C Ar), 137,13 (C Ar), 140,47 (C Ar), 143,21 (C Ar), 145,02 (C Ar), 152,46 (C-O Ar), 160,53 (C-O Ar), 167,01 (COO).

EXEMPLE 19

Procédé de préparation de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

Une solution du produit précédent, de méthane-thiolate de sodium (4 équivalents) dans le DMF est chauffée à 100°C pendant 4h. De l'eau et de l'éther éthylique sont additionnés. Le mélange est acidifié à pH=1, par une solution d'acide chlorhydrique concentré. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

poudre blanche. Masse: 71 mg, Rendement: 83%. F=211-213°C.

C₃₈H₄₈O₄ Mw: 568,80

Analyse élémentaire: Calculé: C: 80,24, H: 8,51. Trouvé: C: 80,00, H: 8,62.

SM m/z: 567(M⁺).

IR (cm⁻¹): 1293 =C-O, 1436 C=C, 1688 C=O, 2959 C-H.

RMN δ ppm:

¹H (250 MHz, CDCl₃): 1,21 à 1,27 (30H, m, CH₃ TTN et tBu), 1,68 (4H, s, CH₂ TTN), 3,12 (1H, d, J=13 Hz, H du CH₂ du BHT), 3,42 (1H, d, J=13 Hz, H du CH₂ du BHT), 4,61 (1H, d, J=9 Hz, H du O-CH₂), 4,77 (1H, d, J=9 Hz, H du O-CH₂), 5,01 (1H, s, OH), 6,39 (2H Ar, s), 6,76 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7,06 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7,24 à 7,28 (2H Ar, m), 7,49 (1H Ar, s), 7,61 (1H Ar, d, J=8 Hz), 12,85 (1H, COOH).

¹³C (250 MHz, CDCl₃): 30,24 (CH₃ tBu), 31,86 (CH₃ TTN), 31,92 (CH₃ TTN), 32,10 (CH₃ TTN), 34,02 (C tBu), 34,10 (C TTN), 34,46 (C TTN), 35,08 (CH₂ TTN), 35,16 (CH₂ TTN), 46,72 (CH₂), 55,52 (C), 83,57 (CH₂O), 111,33 (CH Ar),

122,22 (CH Ar), 124,35 (CH Ar), 125,00 (CH Ar), 126,69 (CH Ar), 126,98 (CH Ar), 127,07 (C Ar), 129,55 (C Ar), 134,97 (C Ar), 138,27 (C Ar), 140,39 (C Ar), 143,34 (C Ar), 145,14 (C Ar), 152,55 (C-O Ar), 160,66 (C-O Ar), 171,08 (COO).

5

EXEMPLE 20**Procédé de préparation du 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-méthanol**

10 Une solution de 1M de borane dans le THF (7,7 ml, 7,7 mmol) est additionnée goutte à goutte à 0°C à une solution de l'acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique (1,7g, 4,7mmol) dans le THF (10 ml). Le mélange est agité 4h à température ambiante puis 2 ml
15 d'une solution de THF et d'eau (1:1) sont additionnés. Après concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide amorphe jaune. Masse: 1,7 g, Rendement: quantitatif.

20 $C_{24}H_{30}O_2$ Mw: 350,50

Calculé: C: 82,24, H: 8,63. Trouvé: C: 82,40, H: 8,50.

SM m/z: 349(M+).

RMN δ ppm:

1H (250 MHz, $CDCl_3$): 1,20 à 1,25 (12H, m), 1,66 (4H, s), 1,72 (3H, s), 3,47 (1H, s), 4,44 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,59 (2H, s), 4,60 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,84 (1H Ar, d, J=8Hz), 7,01 (1H Ar, dd, J=8,3, J=2,3 Hz), 7,05 (1H Ar, d, J=1,8Hz), 7,17 à 7,22 (3H Ar, m).
25

13C (250 MHz, $CDCl_3$): 25,86 (CH₃), 31,39 (CH₃ TTN), 31,48 (CH₃ TTN), 31,51 (CH₃ TTN), 33,55 (C TTN), 33,97 (C TTN), 34,65 (CH₂ TTN), 34,75 (CH₂ TTN), 49,25 (C), 65,05 (CH₂OH), 86,02 (CH₂O), 109,29 (CH Ar), 123,07 (CH Ar), 123,45 (CH Ar), 123,78 (CH Ar), 126,11 (CH Ar), 127,26 (CH Ar), 133,18 (C Ar), 135,93 (C Ar), 142,38 (C Ar), 142,65 (C Ar), 144,27 (C Ar), 159,00 (C-O Ar).
30

35 **EXEMPLE 21****Procédé de préparation de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carbaldehyde**

Un mélange de l'alcool précédemment obtenu (1g, 2,86 mmol), de dichromate de pyridinium (2,15g, 5,7 mmol) dans le dichlorométhane est agité à température
40 ambiante 3h. Après filtration et concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile. Masse: 0,98 g, Rendement: 98%.

$C_{24}H_{28}O_2$ Mw: 348,48.

45 Analyse élémentaire: Calculé: C: 82,72, H: 8,10. Trouvé: C: 82,50, H: 8,10.

SM m/z: 349 (M+).

RMN δ ppm:

^1H (250 MHz, CDCl_3): 1,20 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 1,76 (3H, s), 4,57 (d, 1H, $J=8,9$), 4,73 (d, 1H, $J=8,9$), 6,96 (1H Ar, s), 7,00 (1H Ar, s), 7,20 à 7,25 (2H Ar, m), 7,59 (1H Ar, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,74 (1H Ar, dd, $J=8,3\text{ Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$), 9,83 (1H, s).

^{13}C (250 MHz, CDCl_3): 26,44 (CH_3), 31,77 (CH_3 TTN), 31,87 (CH_3 TTN), 31,91 (CH_3 TTN), 33,99 (C TTN), 34,39 (C TTN), 34,98 (CH_2 TTN), 35,09 (CH_2 TTN), 49,04 (C), 87,45 (CH_2O), 110,26 (CH Ar), 123,74 (CH Ar), 124,12 (CH Ar), 125,52 (CH Ar), 126,75 (CH Ar), 130,90 (C Ar), 132,95 (CH Ar), 137,68 (C Ar), 141,99 (C Ar), 143,48 (C Ar), 144,94 (C Ar), 155,10 (C-O Ar), 190,67 (CHO).

10

EXEMPLE 22

Procédé de préparation de (-)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

15 Un mélange de carbonate de calcium (100 mg, 1 mmol), de diacétate de palladium (10 mg, 0,05 mmol), de formiate de sodium (68 mg, 1 mmol), de 3-iodo-4-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy] benzoate de méthyle (250 mg, 0,5 mmol), de (R)-(+)-2,2'- Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl (65 mg, 0,1 mmol), et de zeolite d'argent (Aldrich 36,660-9) dans
20 l'acétonitrile (7 ml) est chauffé à 60°C pendant 2 jours. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. 10 ml d'eau et 10 ml d'éther d'éthylque sont additionnés. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par
25 chromatographie flash sur colonne de silice.
Solide blanc. Masse: 105 mg, Rendement: 56%. $[\alpha]_d^{20}(\text{CHCl}_3)$: -151°. ee: 68,4%

EXEMPLE 23

30 Procédé de préparation du (+)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

Même protocole que précédemment avec (S)-(-)-2,2'- Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl.

35 Solide blanc. Masse: 75 mg, Rendement: 40%. $[\alpha]_d^{20}(\text{CHCl}_3)$: +116°. ee: 58,8%.

EXEMPLE 24

40 Procédé de préparation du (-)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention de l'exemple 22 appliqué au 4-iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle.

45 Solide blanc. Masse: 75 mg, Rendement: 40%. $[\alpha]_d^{20}(\text{CHCl}_3)$: -29,8°. ee: 79,6%.

EXEMPLE 25

Procédé de préparation du (+)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

- 5 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention de l'exemple 23 appliqué au 4-Iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle.
Solide blanc. Masse: 75 mg, Rendement: 40%. $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3)$: +28,5°. ee: 81%.

10 **EXEMPLE 26**

Procédé de préparation du 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

- 15 **4-Iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-octényloxy]benzoate de méthyle.**

- 20 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention du 4-Iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle appliqué au 3-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-méthoxy]-4-iodobenzoate de méthyle et au bromure d'hexyltriphénylphosphonium.
Solide blanc. Masse: 653 mg, Rendement: 21%. F=62°C
 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{IO}_3$ Mw= 574,54
Analyse élémentaire: Calculé: C: 62,72, H: 6,84. Trouvé: C: 62,41, H: 6,72.
25 SM m/z: 574 (M+).
IR (cm^{-1}): 1210 =C-O, 1490 C=C, 1718 C=O, 2956-2962 C-H.

RMN δ ppm:

- 30 ^1H (250 MHz, CDCl_3): 0,82 à 0,88 (2 fois 3H, m), 1,29 à 1,42 (18H, m, CH_3 TTN et CH_2 4,5 et 6), 1,67 (4H, s, CH_2 TTN), 2,03 (H n°3 pour le produit majoritaire, d, J=7,5Hz), 2,09 (H n°3' pour le produit majoritaire, d, J=7,5Hz), 2,28 (H n°3 pour le produit minoritaire, d, J=7,3Hz), 2,33 (H n°3' pour le produit minoritaire, d, J=7,5Hz), 3,89 (3H, s, pour le produit majoritaire), 3,91 (3H, s, pour le produit minoritaire), 4,78 (2H, s, pour le produit majoritaire), 4,96 (2H, s, pour le produit minoritaire), 5,96 (1H, t, J=7,5Hz, pour le produit majoritaire), 6,06 (1H, t, J=7,5Hz, pour le produit majoritaire), 7,05 (1H Ar, d, J=8Hz), 7,15 (1H Ar, s), 7,22 à 7,37 (2 H Ar, m), 7,44 (1H Ar, s, pour le produit majoritaire), 7,52 (1H Ar, s, pour le produit minoritaire), 7,83 (1H Ar, d, J=8).
35 ^{13}C (CDCl_3): 14,45 (CH_3), 22,63 (), 28,76 (), 29,58 (), 31,54 (), 31,65 (), 31,96 (CH_3 TTN), 31,99 (CH_3 TTN), 34,18 (C TTN), 34,31 (C TTN), 35,25 (CH_2 TTN), 40 52,36 (OCH_3), 73,83 (CH_2O), 93,51 (C-I), 112,98 (CH), 123,31 (CH), 125,77 (CH Ar), 126,36 (CH Ar), 127,19 (CH Ar), 131,48 (CH), 135,19 (C), 139,51 (CH), 143,74 (C), 144,59 (C), 157,45 (C-O Ar), 166,65 (COO).

- 45 **3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.**

Un mélange de tributylamine (0,28 ml, 1,16 mmol), de diacétate de palladium (24 mg, 0,1 mmol) et de 4-Iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)2-octényloxy]benzoate de méthyle (610 mg, 1,06 mmol) dans l'acétonitrile (15 ml) est chauffé à 80°C pendant 24 h. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C puis traité par 20 ml d'eau et d'éther d'éthylque. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 80% heptane 20 %).

Amorphe jaune. Masse: 305 mg, Rendement: 64%.

C₃₀H₃₈O₃ Mw: 446,63

Analyse élémentaire:

Calculé: C: 80,68, H: 8,58. Trouvé: C: 80,52, H: 8,38.

SM m/z: 446(M⁺).

RMN δ ppm:

¹H (250 MHz, CDCl₃): 0,78 à 0,91 (2 fois CH₃ des chaines hexyle des deux produits, m), 1,21 à 1,31 (16H, m, 4 CH₃ TTN et 1 CH₂), 1,55 à 1,73 (6H, m, 2 CH₂ TTN et 1 CH₂), 1,83 à 2,12 (2H, m, CH₂ allylique), 3,90 (O-CH₃, s), 4,54-4,65 (CH₂O, m), 5,14 à 5,47 (2H éthyléniques, m), 7,00 (2 fois 1H, d, J=8,12 Hz), 7,01 à 7,23 (2 fois 3H Ar, m), 7,47 (2 fois 1H Ar, m), 7,61 (2 fois 1H Ar, m).

EXEMPLE 27

Procédé de préparation de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention de l'exemple 2 appliqué à l'exemple 26.

Amorphe jaune. Masse: 285 mg, Rendement: 80%.

C₂₉H₃₆O₃ Mw: 432,60

SM m/z: 431(M⁺).

EXEMPLE 28

Procédé de préparation de l'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-hexyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique

Une solution du produit de l'exemple 27 dans l'acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon sous une pression de 6 bar d'hydrogène est agitée à température ambiante 48 h. Le mélange est filtré sur célite* puis concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié par cristallisation dans CH₃CN.

solide blanc. Masse: 125 mg, Rendement: 45%. F=137°C.

C₂₉H₃₈O₃ Mw: 434,62

Analyse élémentaire: Calculé: C: 80,14, H: 8,81, O: 11,04. Trouvé: C: 79,72, H: 8,71, O: 10,67.

SM m/z: 433 (M⁺).

* (marque de commerce)

IR (cm⁻¹): 1292 =C-O, 1441 C=C, 1687 C=O, 2931-2963 C-H.

RMN δ ppm:

¹H (250 MHz, CDCl₃): 0,85 (3H, t, J=8,7 Hz), 1,20 à 1,26 (20H, m), 1,67 (4H, s),
5 2,09 (2H, t, J=7 Hz), 4,60 (2H, s), 7,00 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,15 à 7,25 (3H Ar, m),
7,56 (1H Ar, s), 7,71 (1H Ar, d J=7,8 Hz).

¹³C (250 Mhz, CDCl₃): 13,88 (CH₃), 22,47(CH₂), 24,42 (CH₂), 29,63 (CH₂),
31,52 (CH₂), 31,66 (CH₃ TTN), 31,78 (CH₃ TTN), 33,85 (C TTN), 34,26 (C TTN),
34,93 (CH₂ TTN), 35,01 (CH₂ TTN), 38,87 (CH₂), 53,79 (C), 84,57 (CH₂O),
10 111,16 (CH Ar), 122,99 (CH Ar), 123,80 (CH Ar), 124,47 (CH Ar), 126,55 (CH Ar),
129,49 (C Ar), 140,25 (C Ar), 143,12 (C Ar), 144,78 (C Ar), 160,29 (C-O Ar),
171,64 (COO).

EXEMPLE 29

15 Procédé de préparation de 3-Méthoxycarbonylmethyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

20 4-Iodo-3-[3-methoxycarbonyl-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention du 4-Iodo-3-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propényloxy]benzoate de méthyle appliqué au produit 3-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthyloxy]-4-iodobenzoate de méthyle et au triméthylphosphonoacétate.

25 Solide blanc. Masse: 225 mg, Rendement: 12%. F=115°C

C₂₇H₃₁IO₅ Mw:561,9.

Analyse élémentaire: Calculé: C: 57,66, H: 5,56. Trouvé: C: 57,25, H: 5,68.

RMN δ ppm:

¹H (250 Mhz, CDCl₃): 1,28 (6H, s, CH₃ TTN), 1,30 (6H, s, CH₃ TTN), 1,70 (4H, s,
30 CH₂ TTN), 3,59 (3H, s, O-CH₃), 3,91 (3H, s, O-CH₃), 4,83 (2H, s), 6,50 (1H, s),
7,07 (1H Ar, d, J=8,2 Hz), 7,22 (1H Ar, s), 7,33 (1H Ar, d, J=8Hz), 7,40 à 7,43 (2H
Ar, m), 7,89 (1H Ar, d, J=8,2).

¹³C (250 MHz, CDCl₃): 32,21 (CH₃ TTN), 34,59 (C TTN), 34,66 (C TTN), 35,41
(CH₂ TTN), 51,61 (OCH₃), 52,71 (OCH₃), 71,97 (CH₂O), 93,99 (C-I), 112,81
35 (CH), 117,30 (CH), 124,28 (CH), 124,84 (CH), 126,70 (CH), 132,01 (C), 133,32
(C), 140,07 (CH Ar), 145,09 (C), 145,76 (C), 151,91 (C), 155,94 (C Ar), 166,65
(COO), 166,74 (COO).

40 3-Méthoxycarbonylmethyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention de l'exemple 3 appliqué au produit précédent. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 80% heptane 20 %).

45 Produit amorphe blanc. Masse: 88 mg, Rendement: 59%.

C₂₇H₃₂O₅ Mw:436,55.

Analyse élémentaire: Calculé: C: 74,29, H: 7,39. Trouvé: C: 74,27, H: 7,28.

SM m/z: 436 (M+).

RMN δ ppm:

^1H (CDCl_3): 1,19 (6H, s, CH_3 TTN), 1,22 (6H, s, CH_3 TTN), 1,64 (4H, s, CH_2 TTN), 3,03 (1H, d, $J=15$ Hz), 3,31 (1H, d, $J=15$ Hz), 3,58 (3H, s, O- CH_3), 3,90 (3H, s, O- CH_3), 4,81 (1H, d, $J=17$ Hz), 4,92 (1H, d, $J=17$ Hz), 6,96 (1H Ar, d, $J=7,5$ Hz), 7,14 à 7,21 (3H Ar, m), 7,50 (1H Ar, s), 7,60 (1H Ar, d, $J=8,00$ Hz).

^{13}C (CDCl_3): 32,06 (CH_3 TTN), 32,16 (CH_3 TTN), 32,20 (CH_3 TTN), 34,30 (C TTN), 34,72 (C TTN), 35,33 (CH_2 TTN), 35,40 (CH_2 TTN), 43,24 (CH_2), 52,00 (C), 52,08 (OCH_3), 52,48 (OCH_3), 84,55 (CH_2O), 111,40 (CH Ar), 122,98 (CH Ar), 123,59 (CH Ar), 123,98 (CH Ar), 124,97 (CH Ar), 127,27 (CH Ar), 131,42 (C Ar), 138,78 (C Ar), 140,75 (C Ar), 143,96 (C Ar), 145,35 (C Ar), 160,07 (C-O Ar), 167,19 (COO), 171,36 (COO).

EXEMPLE 30

Procédé de préparation de l'acide 3-carboxyméthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'obtention de l'exemple 2 appliqué au produit de l'exemple 29.

poudre blanche. Masse: 51 mg, Rendement: 71%. $F=268^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$ Mw: 408,50

Analyse élémentaire: Calculé: C: 73,51, H: 6,91. Trouvé: C: 72,37, H: 6,88.

SM m/z : 407(M^+).

IR (cm^{-1}): 1258-1280 =C-O, 1411-1435 C=C, 1699 C=O, 2925 C-H.

RMN δ ppm:

^1H (DMSO): 1,19 (12H, s, CH_3 TTN), 1,21 (6H, s, CH_3 TTN), 1,52 (4H, s, CH_2 TTN), 3,06 (1H, d, $J=16$ Hz), 3,54 (1H, d, $J=16$ Hz), 4,83 (1H, d, $J=10$ Hz), 5,01 (1H, d, $J=10$ Hz), 7,04 (1H Ar, d, $J=8,3$ Hz), 7,21 (1H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,29 à 7,31 (2H Ar, m), 7,36 (1H Ar, d, $J=7,8$ Hz), 7,47 (1H Ar, d, $J=7,8\text{Hz}$).

^{13}C (DMSO): 31,52 (CH_3 TTN), 31,60 (CH_3 TTN), 33,61 (C TTN), 34,07 (C TTN), 34,61 (CH_2 TTN), 42,31 (CH_2), 50,63 (C), 83,44 (CH_2O), 110,06 (CH Ar), 122,28 (CH Ar), 122,86 (CH Ar), 123,13 (CH Ar), 124,59 (CH Ar), 126,57 (CH Ar), 131,40 (C Ar), 139,45 (C Ar), 141,45 (C Ar), 142,63 (C Ar), 144,31 (C Ar), 158,77 (C-O Ar), 167,03 (COO), 172,09 (COO).

B. EXEMPLES DE FORMULATION

1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 g

Composé de l'exemple 1 0,005 g

Amidon pré-gélatinisé 0,265 g

Cellulose microcristalline 0,300 g

Lactose 0,200 g

Stéarate de magnésium..... 0,030 g

Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 3 à 6 mois selon la gravité du cas traité.

- 5 (b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

	Composé de l'exemple 2	0,050 g
	Glycérine	0,500 g
	Sorbitol à 70 %	0,500 g
10	Saccharinate de sodium	0,010 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	Arôme q.s.	
	Eau purifiée q.s.p.....	5 ml

- 15 Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 3 mois selon la gravité du cas traité.

- (c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

	Composé de l'exemple 3	0,025 g
20	Amidon de maïs.....	0,060 g
	Lactose q.s.p.	0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

- 25 Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 30 jours.

2) VOIE TOPIQUE

30

- (a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 4	0,100 g
	Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination	
35	"Eucérine*anhydre"	39,900 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100,000 g

- 40 Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

- (b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 5	0,050 g
45	Erythromycine base	4,000 g
	Butylhydroxytoluène	0,050 g
	Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF"*	2,000 g

*** (marques de commerce)**

Ethanol (à 95°) q.s.p..... 100,000 g

Ce gel est appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

5

(c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 6 0,030 g

Propylène glycol 5,000 g

10 Butylhydroxytoluène 0,100 g

Ethanol (à 95°) q.s.p..... 100,000 g

Cette lotion est appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

15

(d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 7 1,000 g

20 Benzylidène camphre 4,000 g

Triglycérides d'acides gras 31,000 g

Monostéarate de glycérol 6,000 g

Acide stéarique 2,000 g

Alcool cétylique..... 1,200 g

25 Lanoline 4,000 g

Conservateurs 0,300 g

Propylène glycol 2,000 g

Triéthanolamine 0,500 g

Parfum 0,400 g

30 Eau déminéralisée q.s.p. 100,000 g

Cette composition est appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

35 (e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

Composé de l'exemple 8 0,500 g

Vitamine D3 0,020 g

Alcool cétylique..... 4,000 g

Monostéarate de glycérol 2,500 g

40 Stéarate de PEG 50* 2,500 g

Beurre de Karité 9,200 g

Propylène glycol 2,000 g

Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g

Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g

45 Eau déminéralisée stérile q.s.p..... 100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.

* (marque de commerce)

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 9	0,050 g
5	Ethanol	43,000 g
	α-tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination	
	"Carbopol*941" par la société "Goodrich"	0,500 g
	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
10	Eau	9,300 g
	Propylène glycol qsp.....	100,000 g

Ce gel est appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

15 (g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 10	0,05 g
	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
20	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400).....	40,00 g
	Butylhydroxyanisole.....	0,01 g
	Butylhydroxytoluène	0,02 g
25	Eau qsp	100,00 g

On applique cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu importante.

30 (h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 6	0,050 g
	Acide rétinoïque.....	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol	
35	(75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64"*.. par la société	
	"GATTEFOSSE"	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène	
	vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société	
	"GATTEFOSSE"	8,000 g
40	Perhydrosqualène	10,000 g
	Conservateurs.. ..	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400).....	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
	Eau purifiée qsp.....	100,000g

45 Cette crème est appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

* (marques de commerce)

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 5	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
5	S-carboxyméthyl cystéine.....	3,000 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
10	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE" ...	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole.....	0,010 g
15	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique.....	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
20	Triéthanolamine (99 % en poids).....	2,500 g
	Eau q.s.p	100,000g

25 Cette crème est appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose pendant 30 jours.

(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

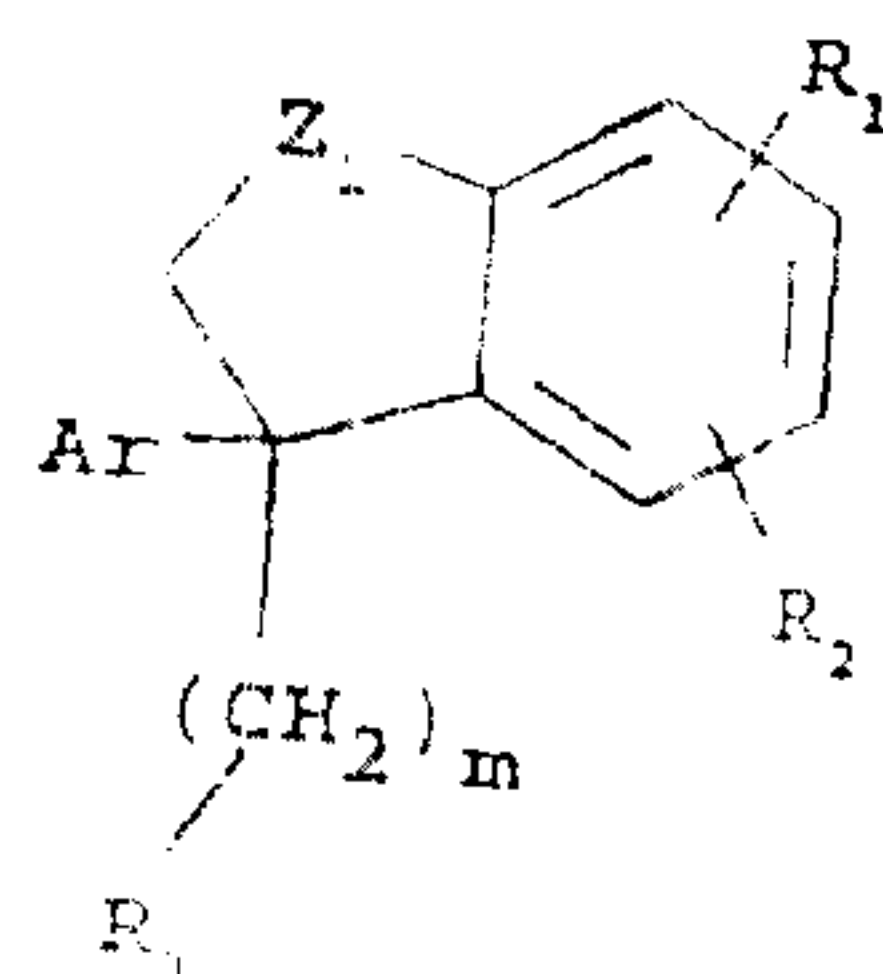
	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 2	0,020 g
30	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20 par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE" ...	4,200 g
35	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole.....	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique.....	6,200 g
40	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène.....	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" .. par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
45	Eau q.s.p.....	100,000 g

Cette crème est appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photoinduit ou chronologique.

* (marques de commerce)

REVENDICATIONS

1. Composé biaryle hétérocyclique, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule générale (I) suivante:

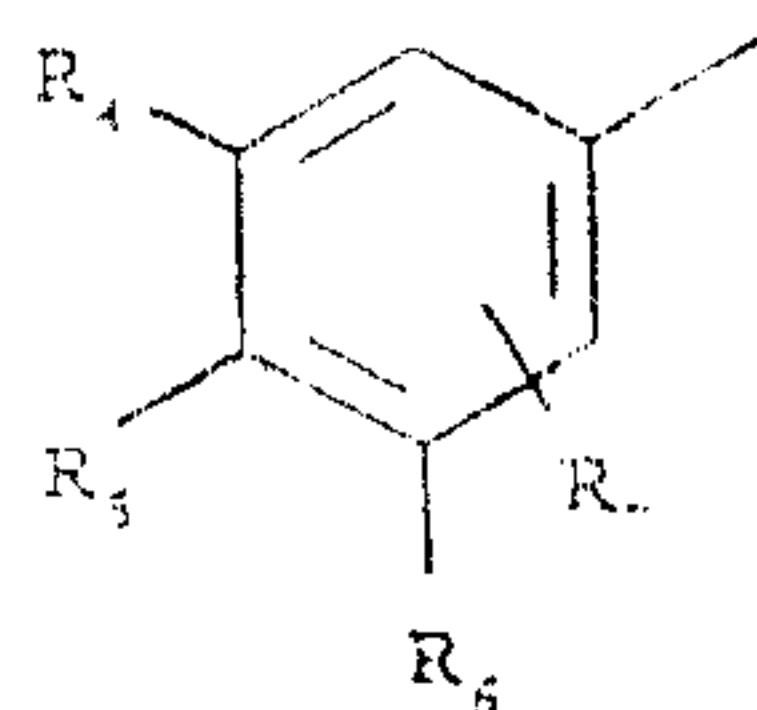


(I)

10 dans laquelle:

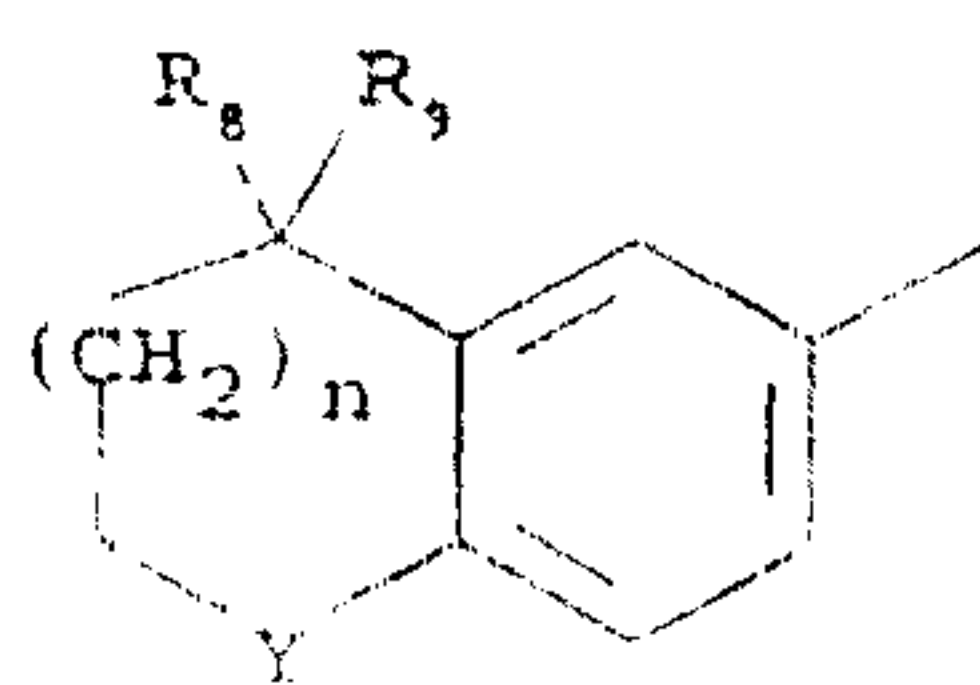
- Ar représente un radical choisi dans le groupe constitué par:

* le radical de formule (II) suivante:



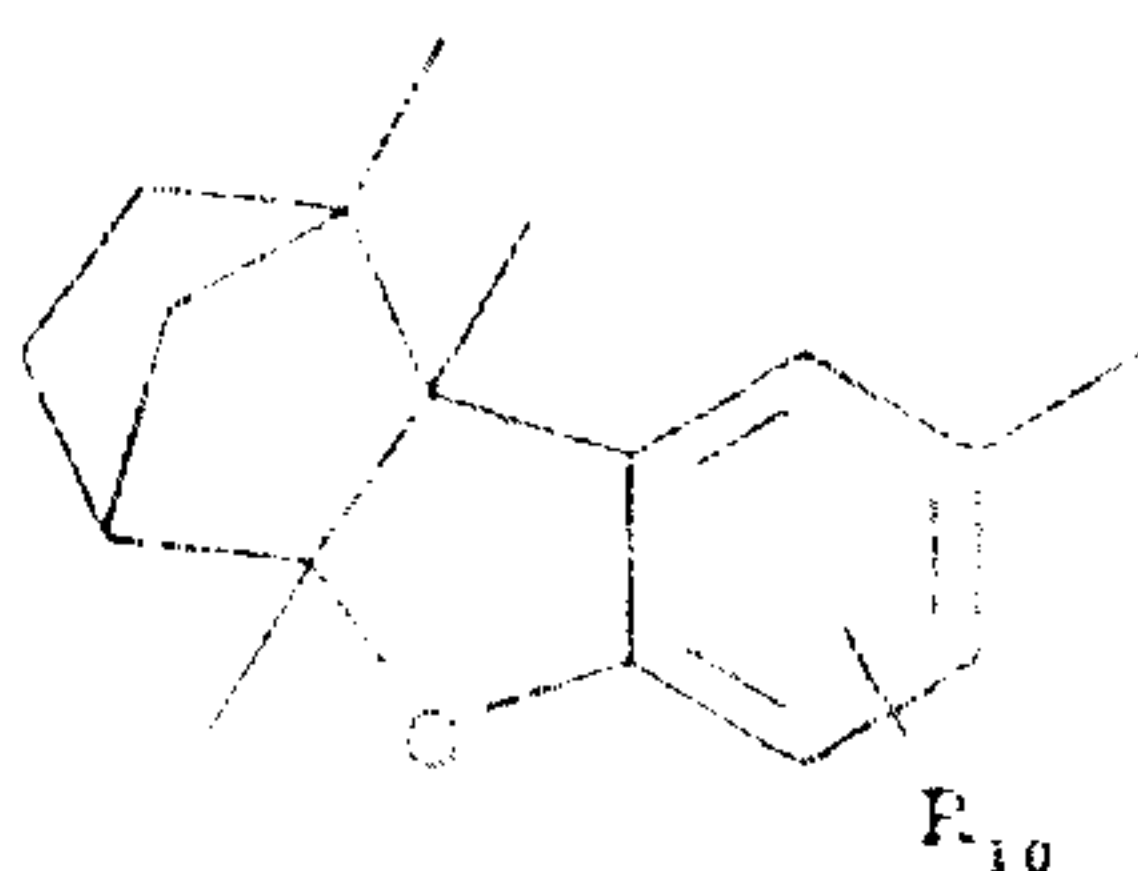
(II)

20 * le radical de formule (III) suivante:



(III)

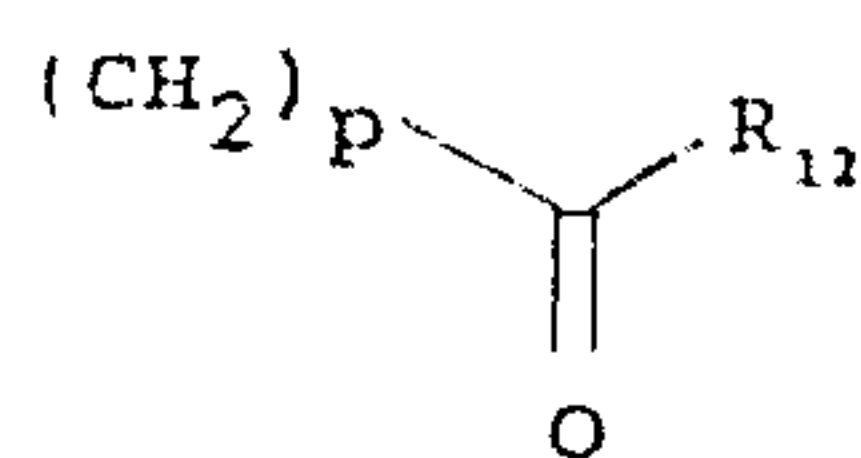
* et le radical de formule (IV) suivante:



(IV)

- R₁ représente un atome ou un radical choisi parmi

- (i) le radical -CH₃,
- (ii) le radical -(CH₂)_p-O-R₁₁,
- (iii) un radical -OR₁₁,
- (iv) un radical



et (v) un radical -S(O)_tR₁₃,

R₁₁, R₁₂, R₁₃, p et t ayant les significations données ci-après,

10 - R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou le radical -OR₁₁,

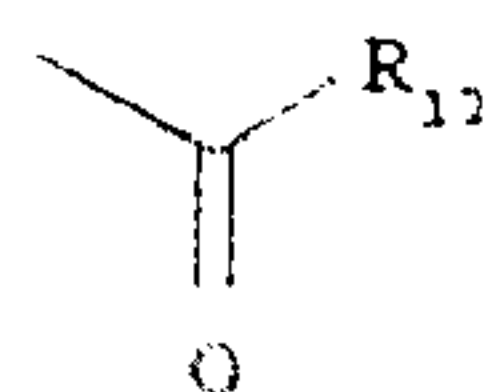
R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

- R₃ représente un atome ou un radical choisi parmi :

(i) un atome ou un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkényle, un radical alkynyle, un radical aryle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical polyéther, un radical cyano ou un radical -O-R₁₁,

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après, **et**

(ii) un radical



R₁₂ ayant la signification donnée ci-après,

- Z₁ représente O, S **ou** NR',

- m est un nombre entier compris entre 0 et 10,

étant entendu que dans tout ce qui précède :

R₄, R₅, R₆, R₇, identiques ou différents, sont choisis parmi:

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle présentant au moins 4 atomes de carbone, parmi

30 lesquels le carbone attaché au radical phényl est au moins substitué par deux atomes de carbone,

- (iii) un radical cycloalkyle,
- (iv) un radical $-(Z_2)_n-(CH_2)_q-CO-R_{12}$, **et**
- (v) un radical $-Z_3-R_{11}$,

avec au moins un des radicaux R_4 , R_5 , R_6 et R_7 étant un radical alkyle tel que défini en (ii) ou un radical cycloalkyle (iii).

Z_2 , Z_3 , R_{11} , R_{12} , n et q ayant la signification donnée ci-après,

R_8 et R_9 représentent des radicaux alkyles inférieur,

R_{10} représente un radical alkyle inférieur, un radical $-OR_{11}$ ou un radical polyéther,

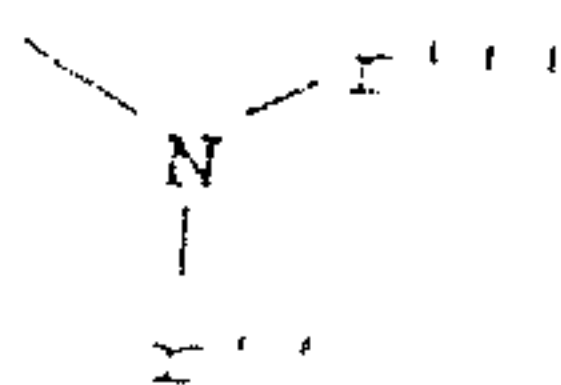
R_{11} , identique ou différent, représente un atome
 10 d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle,
 un radical aralkyle, un radical monohydroxyalkyle ou
 polyhydroxyalkyle ou un radical polyéther ou un radical
 acyle inférieur,

R_{12} , identique ou différent est choisi dans le groupe
 constitué par

(a) un atome d'hydrogène, un radical alkynyle,
 un radical alkényle, un radical alkyle, ou un hétérocycle
 éventuellement substitué en position 4,

(b) un radical

20



r'' et r''' ayant la signification donnée ci-après

et

(c) un radical $-OR_{13}$

R₁₃, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical monohydroxy-alkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre, d'acide aminé ou de peptide,

R', identique ou différent, représente un groupement protecteur de fonctions amines, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical polyéther ou un radical aryle éventuellement substitué ou un reste
10 d'acide aminé, de peptide ou de sucre,

r" et r"', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical polyéther ou un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre, ou encore pris ensemble, forment un hétérocycle éventuellement substitué en position 4,

Y représente C(R₉)₂, O, S, N^{R'}, CHOH, CO, SO ou SO₂,

r' représente un groupement protecteur de fonctions amines, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un
20 radical polyéther ou un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre,

Z₂ représente O, S ou N^{R'},

les radicaux R₉ et R' étant tels que définis précédemment,

Z₃ représente O ou S,

n, identique ou différent, est égal à 0 ou 1; p, identique ou différent, est égal à 0, 1, 2 ou 3; t est égal à 0, 1, 2 ou 3; q est un entier compris entre 0 et 10,

par radical cycloalkyle, on entend un radical alcane cyclique ou polycyclique contenant de 3 à 10 atomes de carbone éventuellement substitués,

un de ses sels, ou un de ses isomères optiques ou géométriques.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il se présente sous forme de sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique, d'un acide minéral ou organique.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que les radicaux alkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle tertio-butyle, hexyle, nonyle et dodécyle.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle et le reste du pentaérythritol.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine.

6. Composé selon l'une des quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, ou hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant
10 de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques.

8. Composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que les radicaux alkényles sont des radicaux allyle.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose et d'acide glucuronique.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les restes d'acide aminé sont
20 choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les radicaux hétérocycliques sont

choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, substitués ou non en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que les atomes d'halogène sont choisis dans le groupe constitué par le fluor et le chlore.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le radical alkynyle présente de 2
10 à 6 atomes de carbone.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que les radicaux acyle inférieur sont choisis parmi les radicaux acétyle, propionyle ou pivaloyle.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que les radicaux cycloalkyle sont choisis parmi les radicaux adamantyle ou 1-méthylcyclohexyle.

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à
20 16, caractérisé en ce que les radicaux polyéther sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther et méthylthiométhyl éther.

18. Composé selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par:

- Acide 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran - 6-carboxylique,

- 3-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-[3-(1- adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran - 5-carboxylique,

- 3-[3-(1- adamantyl)-4-méthoxyphényl]-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,

10

- Acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,

- 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,

- 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique,

20

- 3-(propen-2-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique,

- 3-méthyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,

- Acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,

- 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle

30

- Acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylique,

- 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- Acide 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 3-allyl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-oyl]-morpholine,
- 10 - N-4-hydroxyphényl-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxamide,
- N-butyl-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-5-carboxamide,
- 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylate de méthyle,
- acide 3-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl-3-méthyl-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique,
- 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 20 - acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzyl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-méthanol,
- 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carbaldehyde,
- (-)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- (+)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-5-carboxylate de méthyle,
- 30 - (-)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,

- (+)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle,
- acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-(2-hexényl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-hexyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
- 10 - 3-Méthoxycarbonylméthyl-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle, **et**
- acide 3-carboxyméthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique.

19. Composé biaryle hétérocyclique choisi dans le groupe constitué par:

- 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylate de méthyle, **et**
- acide 3-(3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2H-1-benzofuran-6-carboxylique.

20. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il présente l'une au moins des caractéristiques suivantes:

- R₁ est un radical -(CH₂)_p-CO-O-R₁₃
- R₂ est un hydrogène
- R₃ est un hydrogène ou un radical alkényle
- R₅ ou R₆ est un radical -OR₁₁
- R₇ est un radical cycloalkyle
- Z₁ est un atome d'oxygène

55

- Y est un radical $C(R_g)_2$

- m est égal à 1.

21. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 comme médicament.

22. Utilisation d'un composé selon la revendication 21 comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération pour
10 traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires;
pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation choisi parmi les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal);
pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de kératinisation avec une composante inflammatoire
20 et/ou immuno-allergique et, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée;
pour traiter certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation;
pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale;
pour traiter les proliférations induites par les ultra-violets;

pour traiter d'autres désordres dermatologiques choisis parmi les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène;

pour traiter certains troubles ophtalmologiques;

pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique;

- 10 pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par le corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation , pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée;

pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux;

pour le traitement d'affections inflammatoires;

- 20 pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général;

pour la prévention ou le traitement de l'alopécie;

pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire;

pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire; ou

pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements UV.

23. Utilisation selon la revendication 22, caractérisé en

- 30 ce que les acnés secondaires sont des acnés solaires, médicamenteuses ou professionnelles.

24. Utilisation selon la revendication 22 ou 23, caractérisé en ce que l'atopie cutanée est choisi dans le groupe constitué par l'eczéma, l'atopie respiratoire et l'hypertrophie gingivale.

25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 24, caractérisé en ce que les proliférations dermiques ou épidermiques d'origine virale ou non sont choisies parmi les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme.

10 26. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 25, caractérisé en ce que les proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes sont des papillomatoses orales ou florides.

27. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 26, caractérisé en ce que les proliférations induites par les ultra-violets sont des épithélioma baso et spinocellulaires.

28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 27, caractérisé en ce que les troubles
20 ophtalmologiques sont des cornéopathies.

29. Utilisation selon l'une des revendications 22 à 28, caractérisé en ce que les troubles de la fonction sébacée sont choisis dans le groupe constitué par l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple.

30. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 29, caractérisé en ce que l'état cancéreux ou précancéreux est une leucémie promyélocytaire.

31. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 30, caractérisé en ce que l'affection inflammatoire est l'arthrite.

32. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 31, caractérisé en ce que les affections du système cardiovasculaire sont choisies dans le groupe constitué par l'artériosclérose, l'hypertension et le diabète non-insulino dépendant.

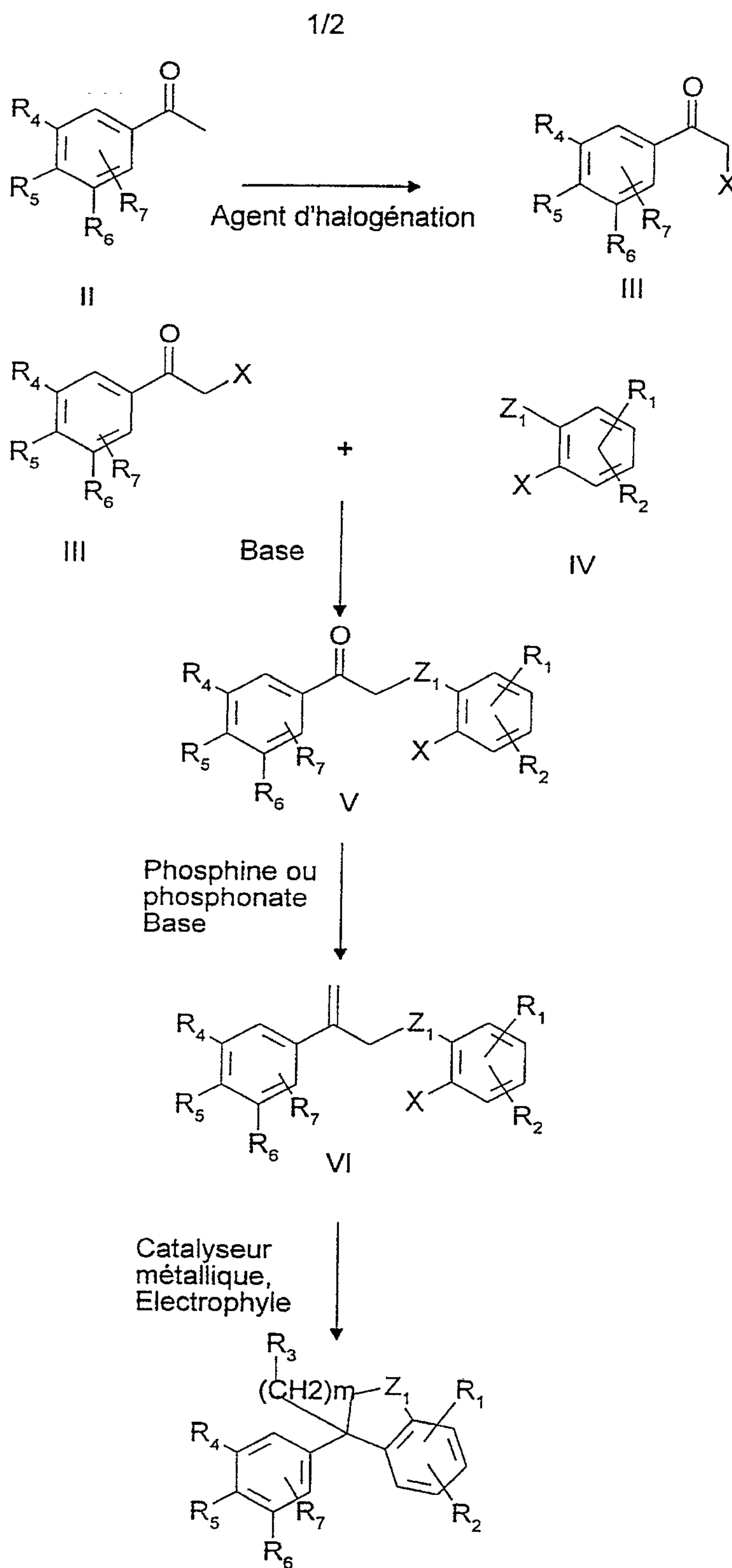
10 33. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 20.

34. Composition selon la revendication 33, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, est comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

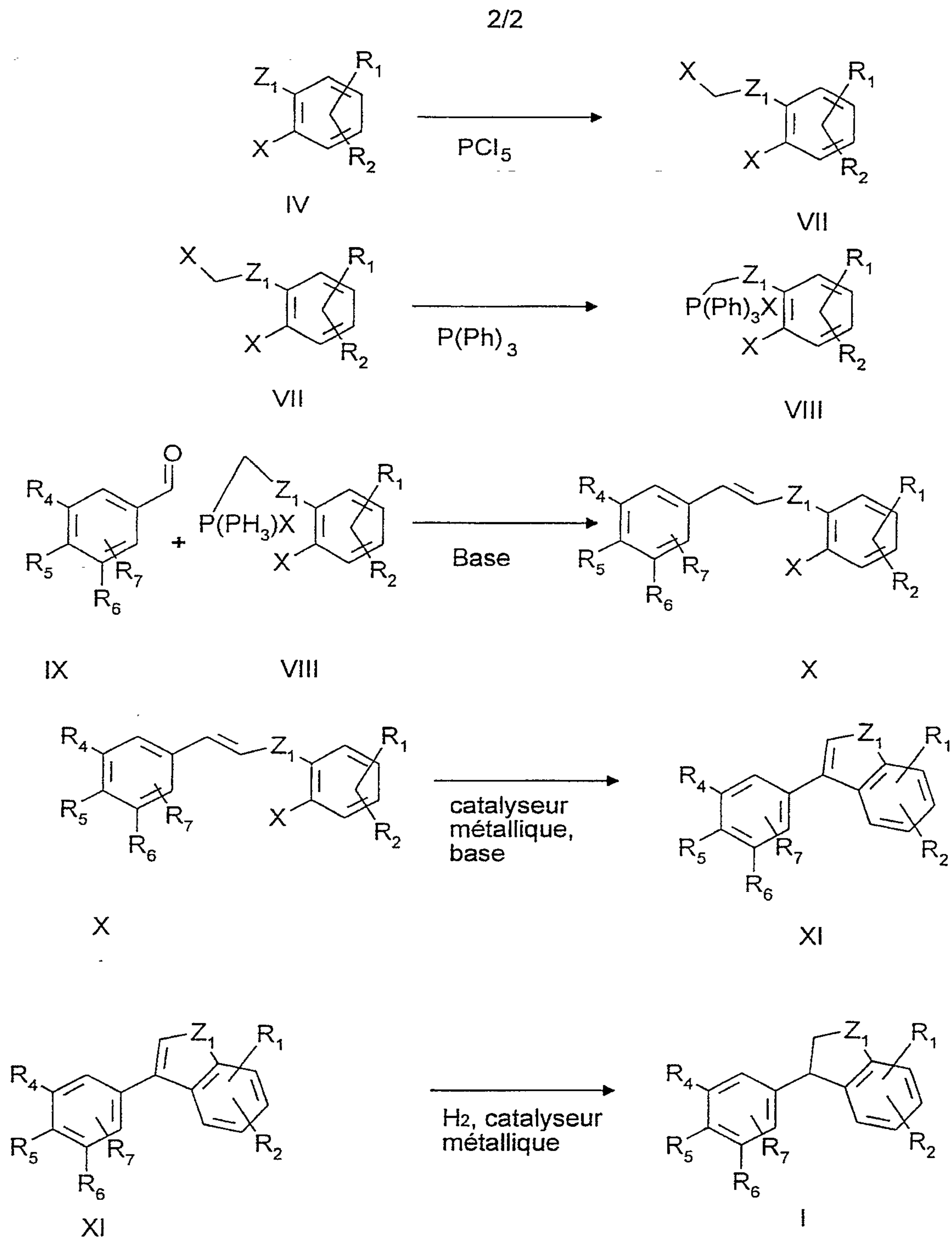
20 35. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 20.

36. Composition selon la revendication 35, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 est comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

37. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une quelconque des revendications 35 ou 36 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

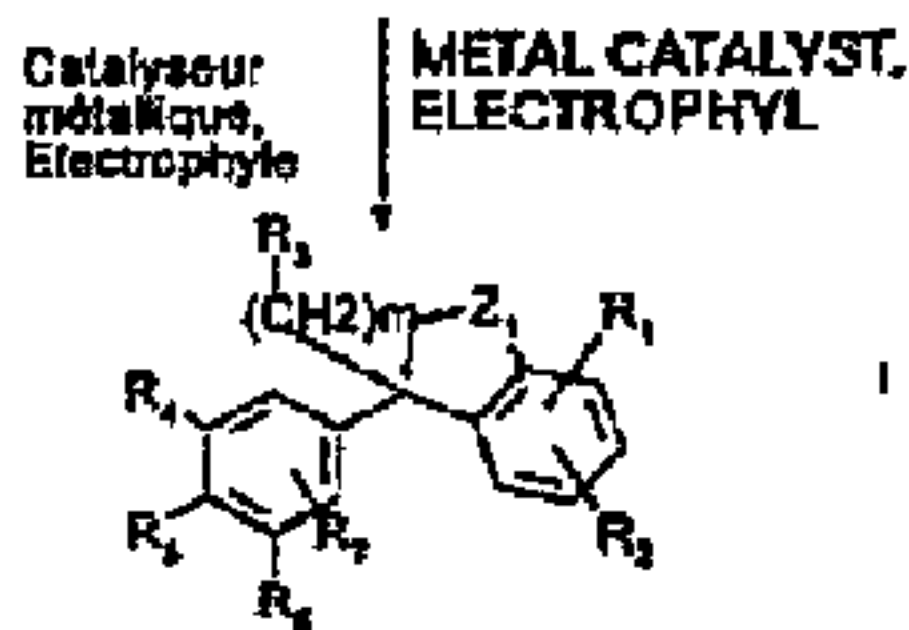
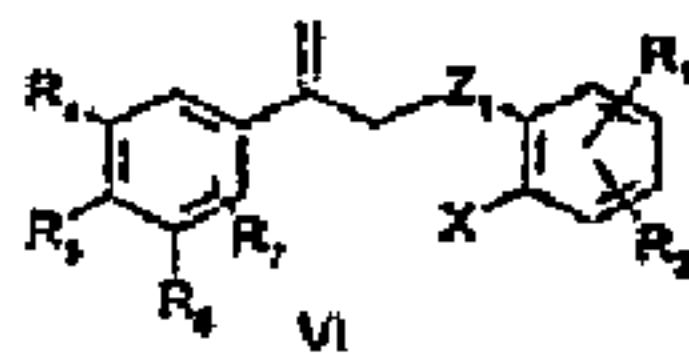
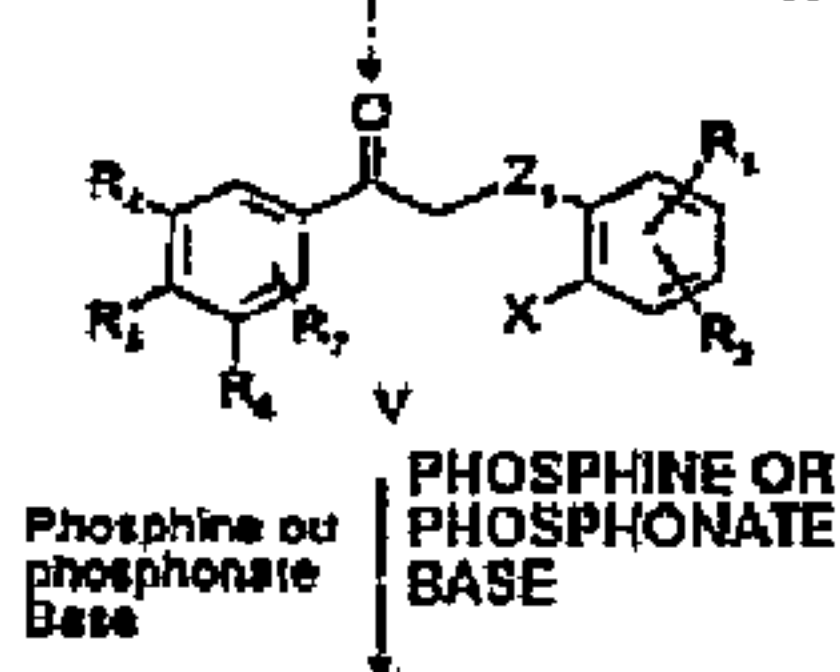
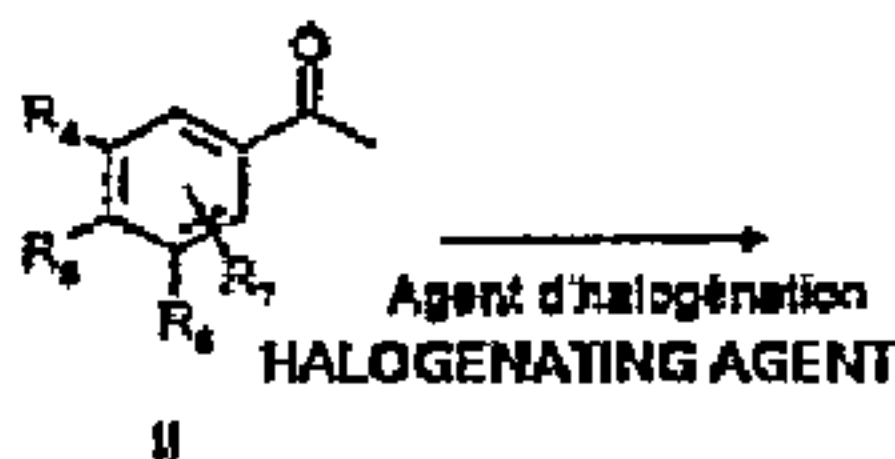
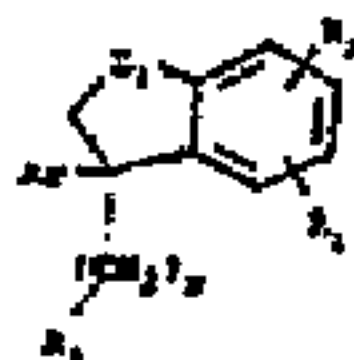


X : halogène
 Z1: hétéroatome
 FIGURE 1.

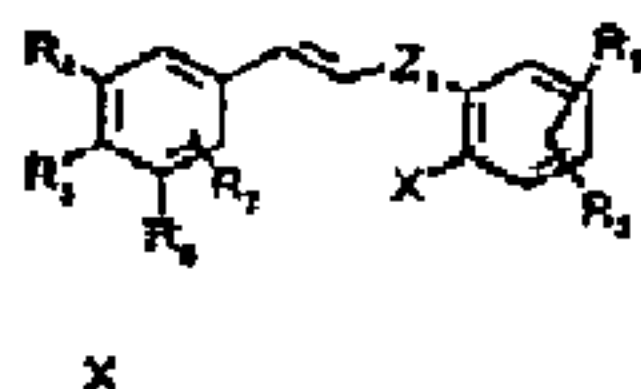
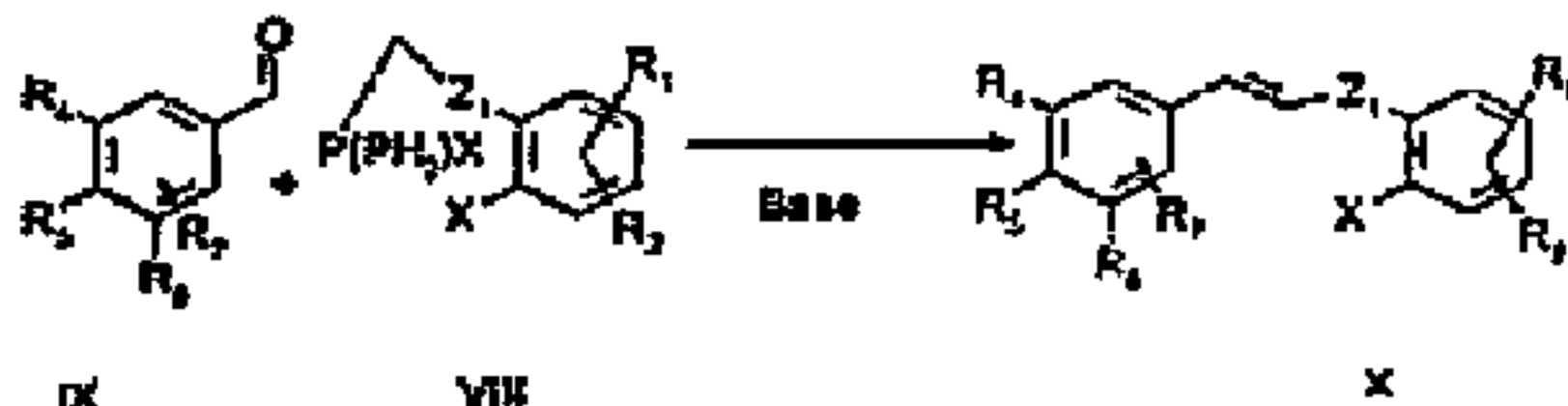
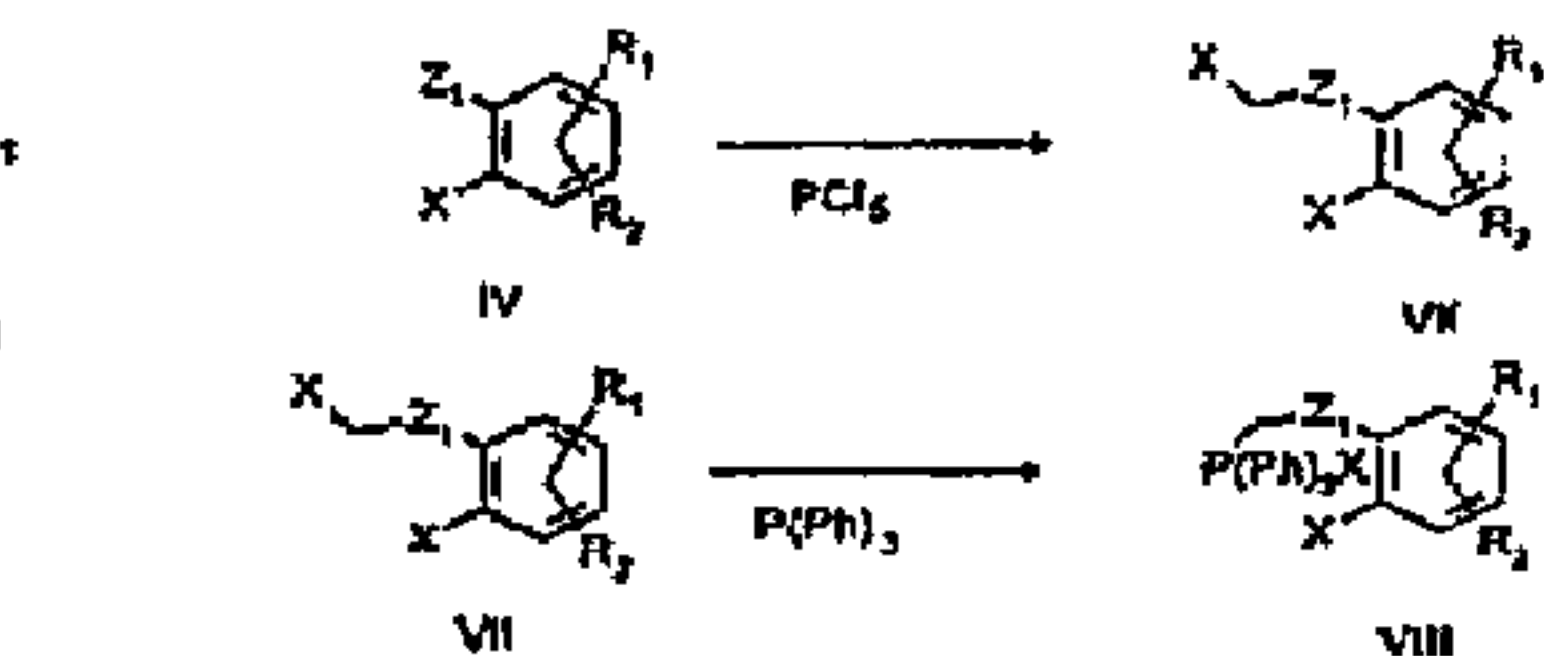


X : halogène
Z1: hétéroatome

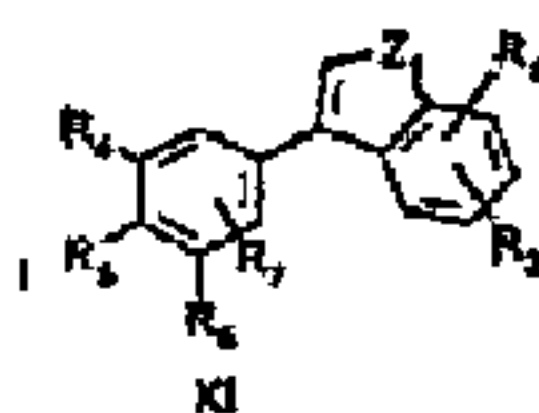
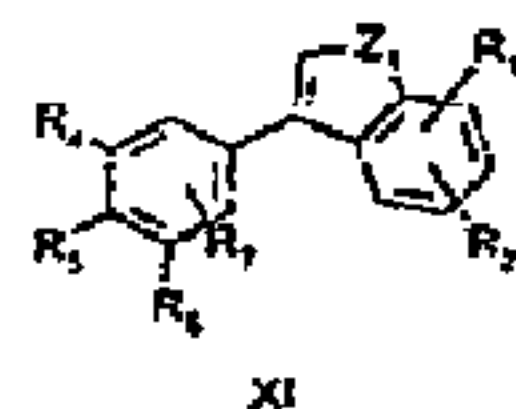
FIGURE 2



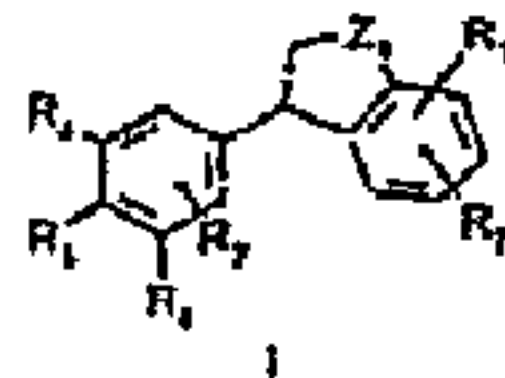
X : halogène
Z1: hétéroatome
X: HALOGEN
Z1: HETEROATOM



catalyseur
métallique,
base
METAL
CATALYST,
BASE



H₂, catalyseur
métallique
H₂. METAL
CATALYST



X : halogène
Z1: hétéroatome
X: HALOGEN
Z1: HETEROATOM