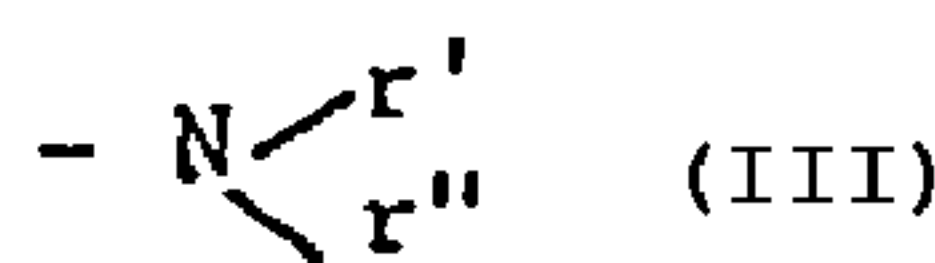
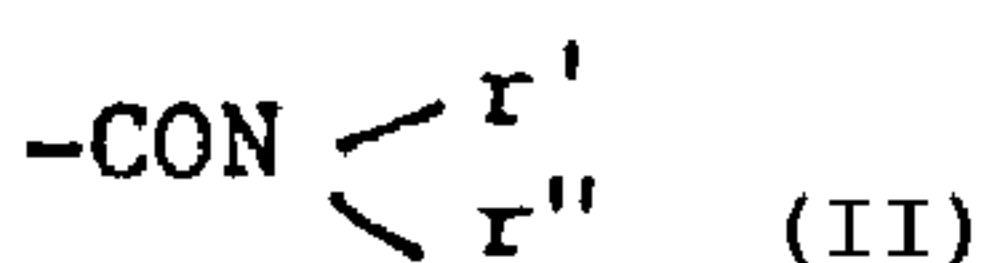
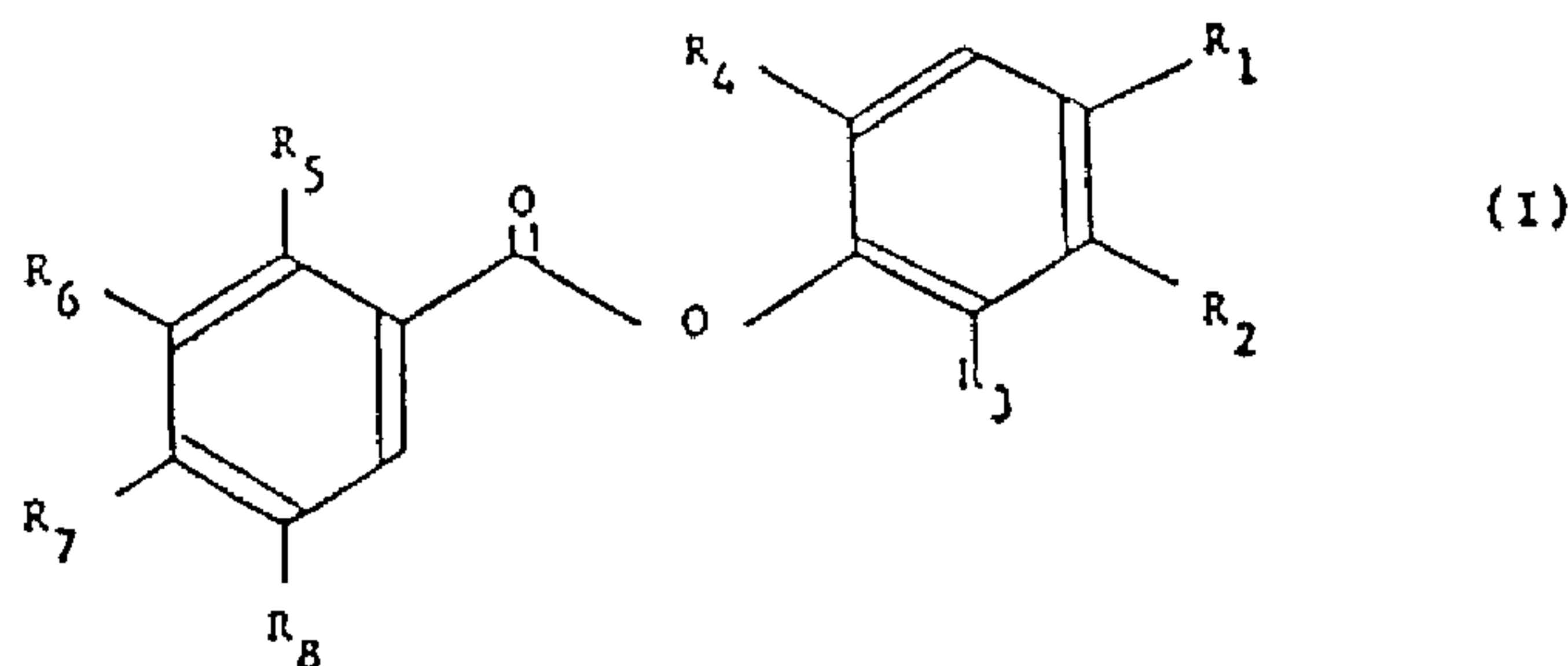




(22) Date de dépôt/Filing Date: 1990/07/17
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1991/01/19
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2001/11/27
(30) Priorité/Priority: 1989/07/18 (89 09 652) FR

(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ C07C 69/76, A61K 31/395, A61K 31/235, C07C 323/62, C07C 317/44, C07D 295/192
(72) Inventeurs/Inventors:
Bernardon, Jean-Michel, FR;
Shroot, Braham, FR
(73) Propriétaire/Owner:
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES
DERMATOLOGIQUES GALDERMA (CIRD GALDER
MA), FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : ESTERS BI-AROMATIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE OU VETERINAIRE ET EN COSMETIQUE
(54) Title: DI-AROMATIC ESTERS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND USE IN HUMAN OR VETERINARY MEDICINE AND AS COSMETIC COMPOSITIONS



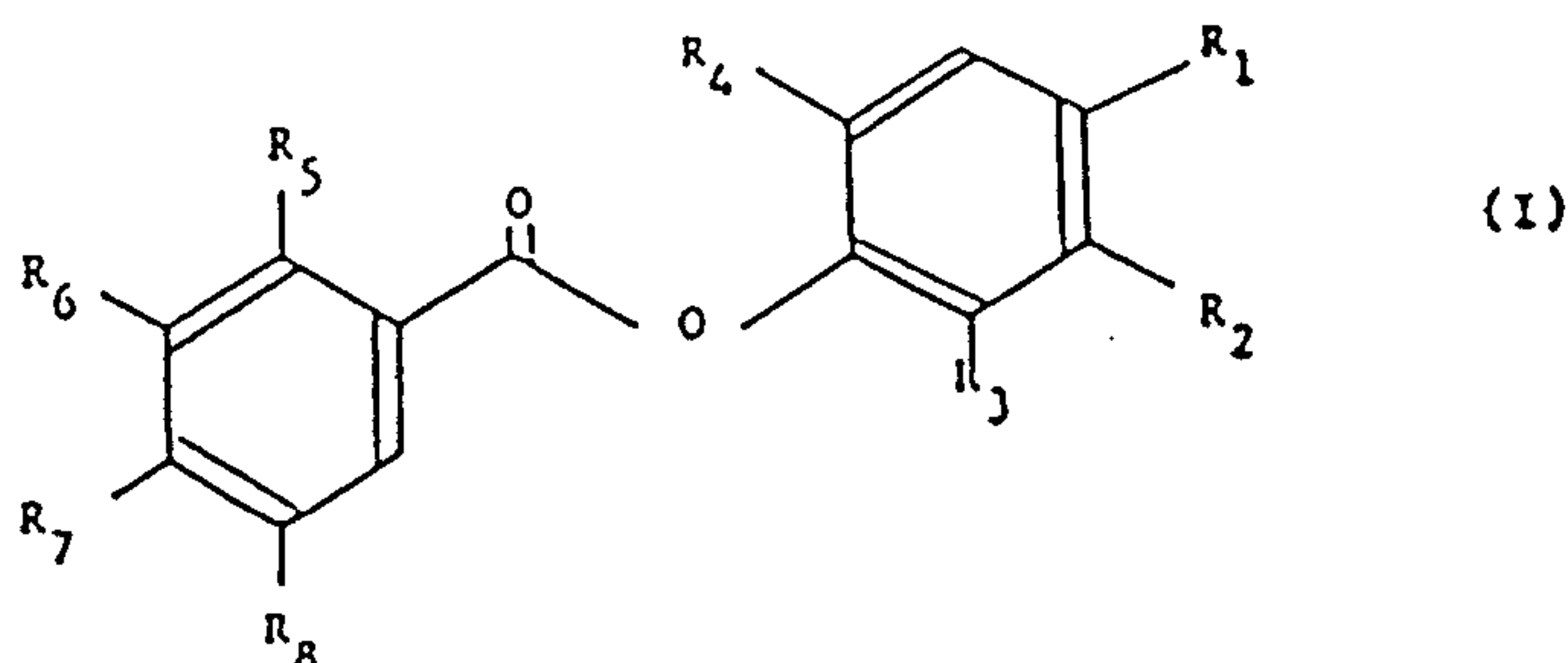
(57) **Abrégé/Abstract:**

Esters bi-aromatiques. Les esters correspondent à la formule: (voir formule I) dans laquelle: R₁ représente H, OH, -CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -COOR₉, (voir formule II) ou SO₂R₁₀, R₉ représente H, alkyle C₁-C₆ ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle, R₁₀ représentant OH, C₁-C₆ ou (voir formule III) r' et r'' représentant H, alkyle C₁-C₆, aryle, aralkyle, mono ou polyhydroxyalkyle, ou r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, R₂ représente H, alkyle C₁-C₆, OR₉, F ou -CF₃, R₃, R₄ et R₅ représentent H, F, OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -COOH ou -CH₂OH, R₆ et R₈ représentent H, alkyle C₃-C₁₅ α-substitué C₄-C₁₂ alkyle α-α' disubstitué cycloalkyle C₃-C₁₂, cycloalkyle C₅-C₁₂ mono ou polycyclique dont le carbone de liaison est trisubstitué, -SR₁₁, -SO₂R₁₁ ou -SOR₁₁, R₁₁ représentant alkyle C₁-C₆ ou cycloalkyle, R₆ et R₈ ne pouvant pas simultanément représenter H, R₇ représente H, alkyle C₁-C₆, alkényle, alkényloxy, OR₁₂ ou SR₁₃, R₁₂ représentant H, alkyle C₁-C₆, ou alkényle, R₁₃ représentant H, alkyle C₁-C₆ ou aralkyle, sous réserve que lorsque R₁ représente: -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -COOR₉ ou (voir formule II) et R₂ représente H alors: (i) soit R₃ et R₄ sont différents de H ou de -CH₃, (ii) soit R₇ est différent du radical OR₁₂ et R₆ ou R₈ est cycloalkyle > C₇, (iii) soit R₇ représente OR₁₂, mais R₆ et R₈ sont alors différents de H, (iv) soit R₇ représente OR₁₂, mais alors R₅ est différent de H. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

"Esters bi-aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire et en cosmétique"

Esters bi-aromatiques.

Les esters correspondent à la formule :



dans laquelle:

R_1 représente H, OH, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-COOR_9$, $-CON \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$ ou SO_2R_{10} , R_9 représente H, alkyle C_1-C_6 ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle, R_{10} représentant OH, C_1-C_6 ou $-N \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$, r' et r'' représentant H, alkyle C_1-C_6 , aryle, aralkyle, mono ou polyhydroxyalkyle, ou r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, R_2 représente H, alkyle C_1-C_6 , OR_9 , F ou $-CF_3$, R_3 , R_4 et R_5 représentent H, F, OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-COOH$ ou $-CH_2OH$, R_6 et R_8 représentent H, alkyle C_3-C_{15} α -substitué C_4-C_{12} alkyle α - α' disubstitué cycloalkyle C_3-C_{12} , cycloalkyle C_5-C_{12} mono ou polycyclique dont le carbone de liaison est trisubstitué, $-SR_{11}$, $-SO_2R_{11}$ ou $-SOR_{11}$. R_{11} représentant alkyle C_1-C_6 ou cycloalkyle, R_6 et R_8 ne pouvant pas simultanément représenter H, R_7 représente H, alkyle C_1-C_6 , alkényle, alkényloxy, OR_{12} ou SR_{13} , R_{12} représentant H, alkyle C_1-C_6 , ou alkényle, R_{13} représentant H, alkyle C_1-C_6 ou aralkyle, sous réserve que lorsque R_1 représente $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-COOR_9$ ou $CON \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$ et R_2 représente H alors: (i) soit R_3 et R_4 sont différents de H ou de $-CH_3$, (ii) soit R_7 est différent du radical OR_{12} et R_6 ou R_8 est cycloalkyle $> C_7$, (iii) soit R_7 représente OR_{12} , mais R_6 et R_8 sont alors différents de H, (iv) soit R_7 représente OR_{12} , mais alors R_5 est différent de H.

Utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

Esters bi-aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire et en cosmétique.

La présente invention a pour objet de nouveaux esters bi-aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

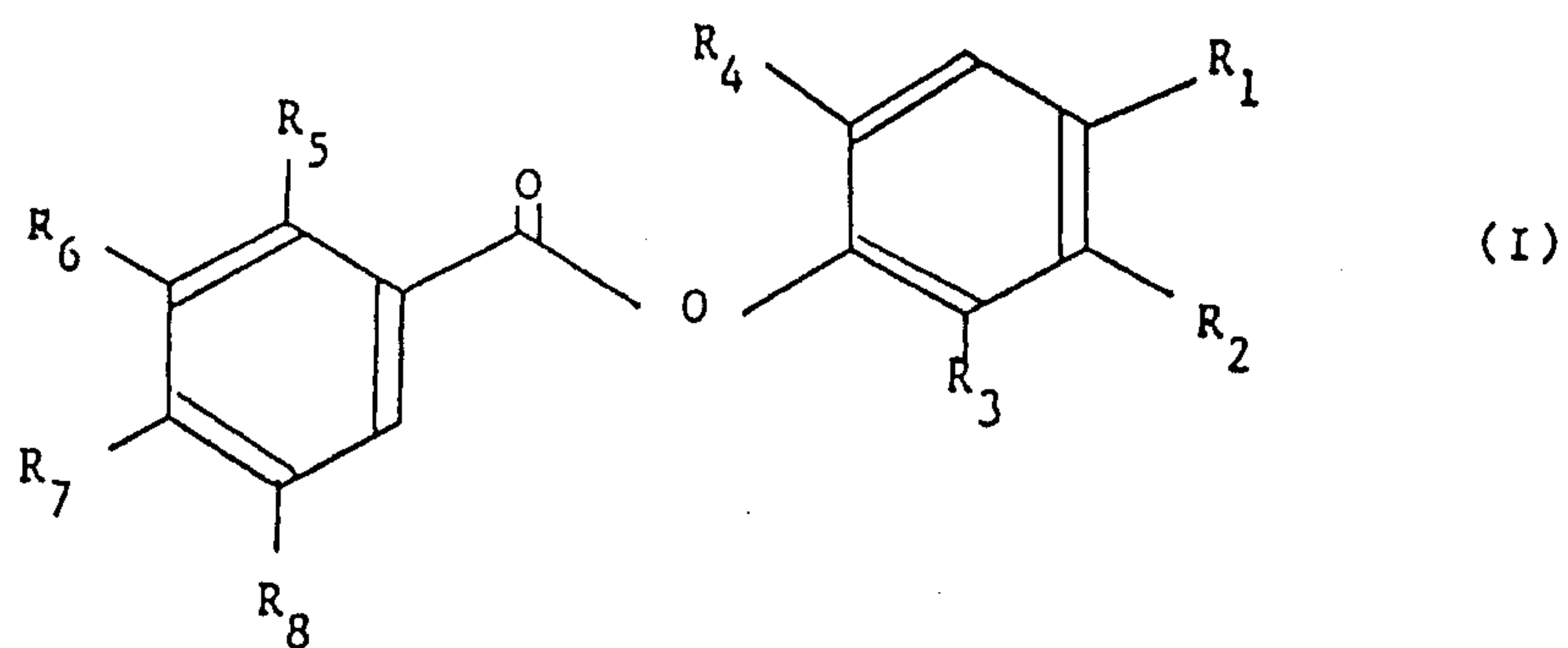
10 Ces nouveaux esters bi-aromatiques trouvent une application dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques, ou autres, à composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques et dans les maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, et présentent une activité antitumorale. En outre, ces dérivés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis rhumatoïde.

Ils trouvent également une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

Les esters bi-aromatiques selon l'invention sont choisis parmi les suivants:

20 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-fluorobenzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-méthoxybenzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-isophtalique,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-acétoxybenzoyloxy]-benzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(carboxyméthylèneoxy) benzoyloxy]
 benzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxy-propyloxy) benzoyloxy]
 benzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(méthoxycarbonylméthyloxy) benzoyloxy]
 benzoïque, et ceux répondant à la formule générale suivante :

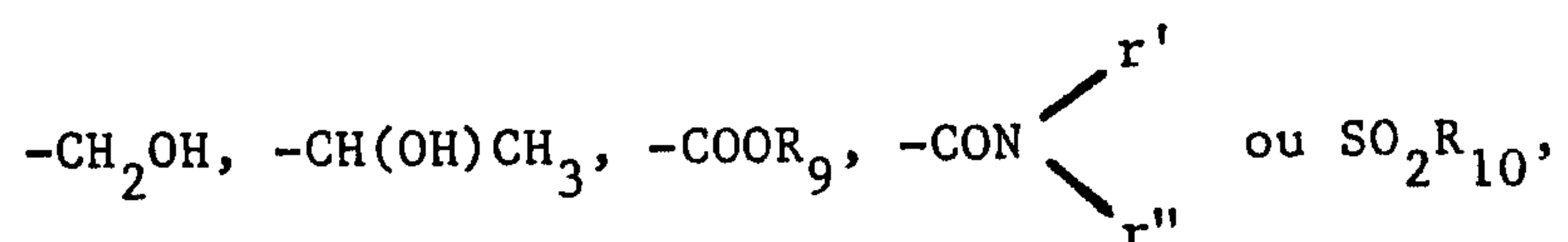
1a



dans laquelle:

R_1 représente le groupe OH, le radical $-CH_3$,

10



R_9 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle,

A

R_{10} représentant le groupe OH, un radical alkyle ayant

de 1 à 6 atomes de carbone ou le radical $-N \begin{array}{l} / r' \\ \backslash r'' \end{array}$,

r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle, aralkyle, mono ou polyhydroxyalkyle, ou r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical OR_9 , un atome de fluor ou le radical $-CF_3$,

R_3 , R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, le groupe OH, le radical $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-COOH$ ou $-CH_2OH$, R_6 et R_8 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle α -substitué ayant de 3 à 15 atomes de carbone, un radical alkyle α - α' -disubstitué ayant de 4 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone dont le carbone de liaison est trisubstitué, le radical $-SR_{11}$, $-SOR_{11}$ ou $-SO_2R_{11}$,

R_{11} représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, R_6 et R_8 ne pouvant pas simultanément représenter un atome d'hydrogène,

R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical alkényloxy, le radical OR_{12} , SR_{13} , $SO R_{14}$ ou SO_2R_{14} ,

R_{12} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle ou le radical $-(CH_2)_n-COR_{15}$

n étant 0, 1 ou 2 et R_{15} représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_{13} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aralkyle,

R_{14} représentant le groupe OH, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aralkyle,

sous réserve que lorsque R_1 représente $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,

$-\text{COOR}_9$ ou $-\text{CON}$ $\begin{matrix} / & r' \\ & \\ \backslash & r'' \end{matrix}$ et R_2 représente un atome d'hydrogène

alors :

(i) soit R_3 et R_4 sont différents d'un atome d'hydrogène ou du radical $-\text{CH}_3$,

(ii) soit R_7 est différent du radical OR_{12} et R_6 ou R_8 est un radical cycloalkyle ayant plus de 7 atomes de carbone,

10 (iii) soit R_7 représente le radical OR_{12} , mais R_6 et R_8 sont alors différents d'un atome d'hydrogène,

(iv) soit R_7 représente le radical OR_{12} , mais alors R_5 est différent d'un atome d'hydrogène, et à l'exception du composé de la formule I dans laquelle R_1 représente le radical $-\text{CH}_3$, R_2 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, R_3 et R_4 représentent le radical $-\text{CH}_3$, R_6 et R_8 représentent le radical sec.-butyle et R_7 représente le groupe $-\text{OH}$.

20 Les composés selon l'invention peuvent également se présenter sous forme de sels, lorsqu'ils comportent une fonction acide; il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Par radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on doit entendre les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertibutyle.

Par radical alkyle α -substitué ayant de 3 à 15 atomes de carbone on doit entendre un radical isopropyle, 1-méthyl propyle, 1-éthyl propyle, 1-méthyl hexyle, 1-méthyl décyle ou 1-éthyl dodécyle.

30 Par radical alkyle α, α' -disubstitué ayant de 4 à 12 atomes de carbone on doit notamment entendre un radical tert-butyle, 1,1-diméthylpropyle, 1-méthyl 1-éthyl propyle, 1-méthyl 1-éthyl hexyle ou 1,1-diméthyl décyle.

Par radical monohydroxyalkyle, on doit entendre un radical ayant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-

hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant 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.

Par radical alkényle on doit entendre un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone, tels que les radicaux vinyle, allyle ou 2-butényle.

10 Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical aralkyle on doit entendre le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical cycloalkyle on doit entendre un radical cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone dont le carbone de liaison est trisubstitué on doit entendre le radical 1-méthyl cyclohexyle ou 1-adamantyle.

20 Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle tel que défini ci-dessus.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on peut notamment citer les suivants:

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-fluorobenzoïque,

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthylbenzoïque,

30 Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoïque,

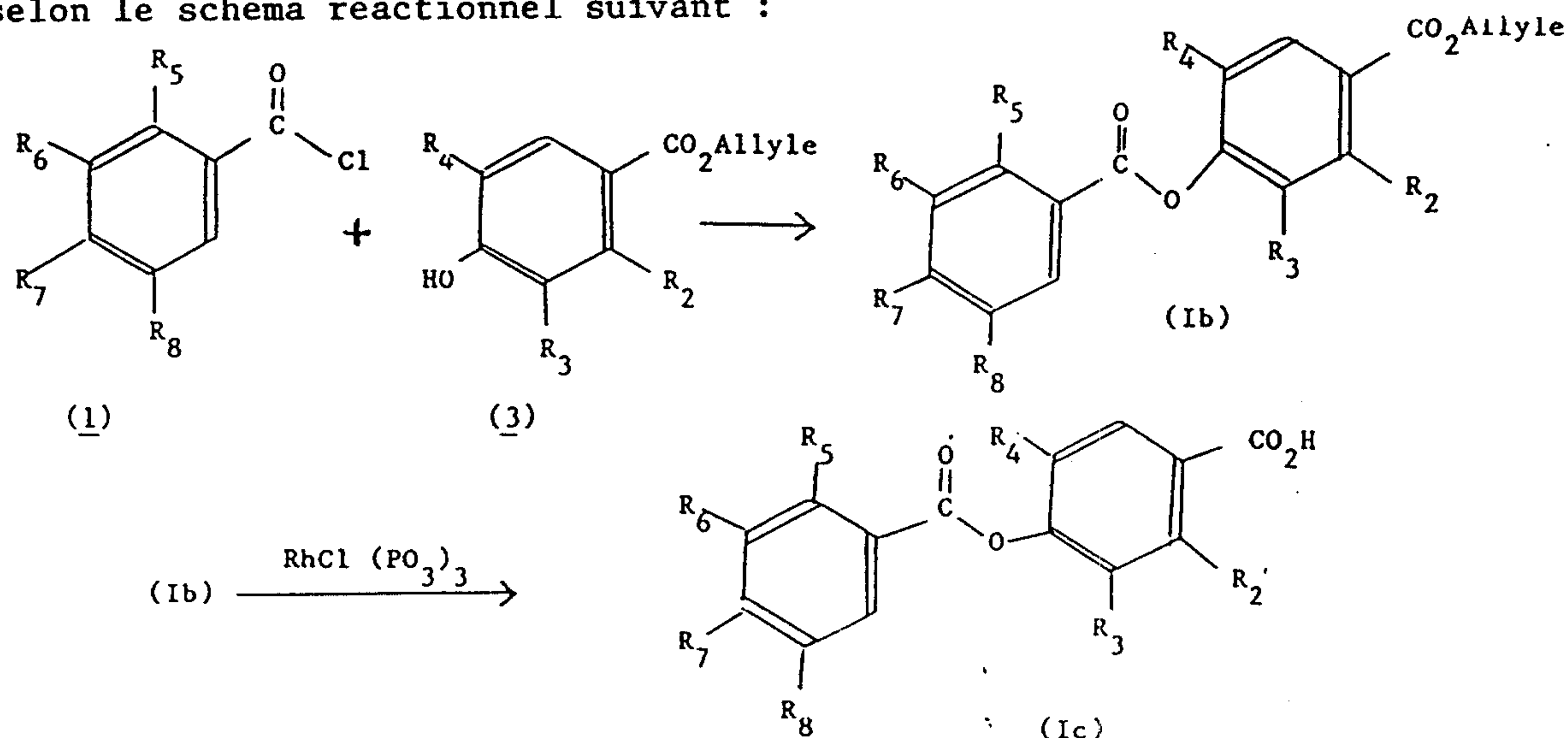
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthoxybenzoïque,

- Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-trifluorométhylbenzoïque,
- 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoate de méthyle,
- Acide 4- [5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4- méthoxy-
benzoyloxy] benzoïque,
- Acide 4- [5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoyloxy]
benzoïque,
- Acide 4- [(3-(1-adamantyl)benzoyloxy] benzoïque,
- Acide 4- [3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy]
benzoïque,
- 10 Acide 4- [3-(1-adamantyl-4-vinylbenzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-allyloxybenzoyloxy]
benzoïque,
- Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
benzènesulfonamide,
3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-hydroxy-
phényle,
- 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de phényle,
3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-méthyl phényle,
20 Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-hydroxyméthyl benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy]
benzoïque, et
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthylsulfone benzoyloxy]
benzoïque.

(hydrure de sodium), une forme activée d'un acide benzoïque substitué, par exemple un chlorure d'acide (1), ou un anhydride mixte, sur un composé benzénique porteur d'une fonction hydroxy en para du radical R_1 (2), la réaction étant conduite à température ambiante et sous agitation.

(b) Pour les autres significations de R_1 , les composés sont préparés en protégeant R_1 par un groupe protecteur du type allylique ou benzylique.

Le passage à la forme libre peut être effectuée, dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire, et dans le cas d'un groupe protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène, au moyen d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon. Pour $R_1 = OH$ le groupe protecteur est préférentiellement benzylique, pour $R_1 = -CH_2OH$ ou $CH(OH)CH_3$, il est préférentiellement allylique, pour $R_1 = COOR_9$, il peut être soit allylique soit benzylique. Pour $R_1 = COOH$, les composés de formule Ia peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



L'action du chlorure d'acide (1) avec un p-hydroxybenzoate d'allyle (3), éventuellement mono ou poly substitué, en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine ou la triéthylamine, conduit aux esters allyliques (Ib). Le passage à l'acide libre peut être effectué au moyen d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition par exemple le tris (triphenylphosphine) rhodium (1) chlorure ou le tétrakis

(triphénylphosphine) palladium (o) en présence d'une amine secondaire.

Les acides (Ic) ainsi obtenus peuvent être convertis de manière connue en chlorure d'acide correspondant qui, traité par un alcool

(R₉OH) ou une amine $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{r}' \\ \diagdown \text{r}'' \end{array}$, donne l'ester ou l'amide

correspondant.

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 présentent une bonne stabilité à la lumière et à l'oxygène.

Ces composés présentent une bonne activité dans le test de différenciation des cellules de tératocarcinome embryonnaire de la souris (cellules F9) (Cancer Research 43, p5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par "tape stripping" chez le rat nu (Lab. Animals 21, p233-240, 1987) et/ou dans le test de l'œdème de l'oreille induit par application topique d'acide arachidonique chez la souris (J. Invest. Dermatol. 82, p367-371, 1984). Ces tests montrent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation, de la prolifération et de l'inflammation.

Enfin, les nouveaux composés se caractérisent par l'introduction dans la structure chimique, d'une liaison ester hautement sensible à l'action de diverses estérases in vivo, ce qui conduit à l'inactivation rapide des molécules par conversion en fragments biologiquement inactifs.

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 acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, les acnés nodulo kystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse, professionnelle ;

2) pour traiter d'autres types de trouble de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen ;

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 psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, ou l'atopie respiratoire ; 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 d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les proliférations pouvant également être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spino cellulaires ;

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 lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou non ;

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.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ou un de ses sels.

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01mg/kg à 100mg/kg de poids corporel.

Comme support des compositions, on peut utiliser tout support conventionnel, le composé actif se trouvant soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé dans le véhicule.

L'administration 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 ou de nanoparticules. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions, de suspensions ou de nanoparticules pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention sont destinées au traitement de la peau et des muqueuses, se présentant 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 vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques ou d'hydrogels permettant une libération contrôlée.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions contiennent au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus ou un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,0001 et 5% 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 effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, savon ou shampooing.

La concentration en composé de formule (I), dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,0001 et 0,1% en poids et de préférence entre 0,001 et 0,01% en poids.

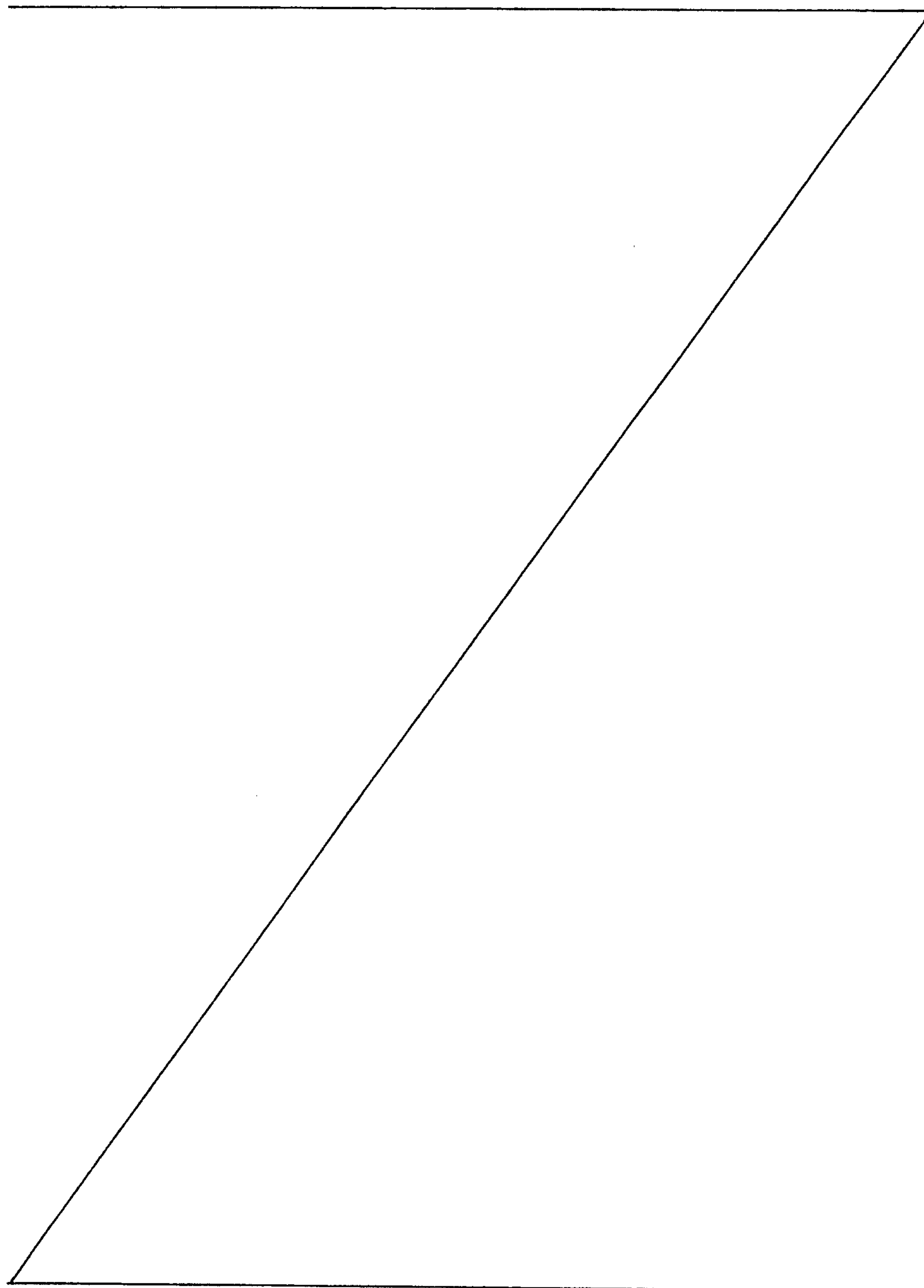
10 Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment: des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leur dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, les tétracyclines ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil*" (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le
20 Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5-5-diphénylimidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11, leurs esters et leurs amides.

30 Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des 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

* (marque de commerce)

et UV-B, des anti-oxydants tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation



des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

EXEMPLE 1

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-fluorobenzoïque

(a) 3-fluoro-4-hydroxybenzoate d'allyle.

Dans un ballon, on introduit 5,35g (35mmoles) d'acide 3-fluoro-4-hydroxybenzoïque et 50ml d'alcool allylique. On ajoute 1,5ml d'acide sulfurique concentré et chauffe à 100°C durant douze heures. On évapore à sec, ajoute 200ml d'eau, neutralise avec du bicarbonate de sodium, extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (80-20). On recueille 3,7g (55%) d'ester attendu de point de fusion: 42-43°C.

(b) 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-fluorobenzoate d'allyle.

Le chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle préparé à partir de 2,8g (10mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoïque, décrit à l'exemple 1(b) de la demande de brevet Européen n°0.232.199 est dissous dans 50ml de tétrahydrofurane (THF). La solution est ajoutée goutte à goutte sur un mélange de 1,96g (10mmoles) de 3-fluoro-4-hydroxybenzoate d'allyle et de 1,5ml (10mmoles) de triéthylamine dans 50ml de THF. On agite douze heures à température ambiante, verse le milieu réactionnel dans l'eau, et extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on obtient 3,3g (72%) de l'ester attendu de point de fusion: 123-125°C.

(c) Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-fluorobenzoïque.

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 108mg (3,6mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 20ml de THF. On ajoute goutte à goutte 546 μ l (3,6mmoles) de malonate d'éthyle et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux.

On introduit goutte à goutte cette solution, dans un mélange de 1,65g (3,6mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 1(b) ci-dessus, 208mg de tétrakis (triphénylphosphine) palladium(0) et 30ml de THF. On agite une heure à température ambiante, évapore le milieu réactionnel, triture le résidu obtenu dans 100ml d'éther éthylique et filtre le sel de sodium. On introduit le solide dans 100ml d'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On obtient 1,1g (72%) de l'acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -3-fluorobenzoïque de point de fusion: 258-260°C.

EXEMPLE 2

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2-fluorobenzoïque

(a) 2-fluoro-4-hydroxybenzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 8,3g (53mmoles) d'acide 2-fluoro-4-hydroxybenzoïque traités pendant deux heures à 100°C avec 60ml d'alcool allylique et 1,5ml d'acide sulfurique concentré, on obtient 7,2g (69%) d'ester attendu de point de fusion: 80-81°C.

(b) 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2-fluorobenzoate d'allyle.

A un mélange de 1,96g (10mmoles) de 2-fluoro-4-hydroxybenzoate d'allyle, 1,53ml (11mmoles) de triéthylamine et 25ml de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 3g (10mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle dans 50ml de THF. On agite à température ambiante pendant douze heures, verse dans l'eau le milieu réactionnel et extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on obtient 3,63g (78%) d'ester attendu de point de fusion: 102-104°C.

(c) Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-fluorobenzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 2,32g (5mmoles) d'ester obtenu en 2(b), 145mg de tétrakis (triphénylphosphine) palladium (0) et 25ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte 4,35ml (50mmoles) de morpholine et agite à température ambiante pendant une heure. On évapore à sec le milieu réactionnel, triture le résidu dans l'éther éthylique et filtre le sel de morpholine formé. On introduit le sel dans 100ml d'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le solide est trituré dans 20ml d'éther éthylique, filtré et séché. On obtient 1,86g (88%) de l'acide attendu de point de fusion: 254-256°C.

EXEMPLE 3

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthylbenzoïque

(a) 4-hydroxy-2-méthylbenzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 1(a), 5,34g (32mmoles) d'acide 4-hydroxy-2-méthyl benzoïque traités à 100°C durant douze heures avec 50ml d'alcool allylique et 1,5ml d'acide sulfurique concentré, donnent 4g (76%) d'ester attendu de point de fusion: 76-77°C.

(b) 4- 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy
-2-méthylbenzoate d'allyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 330mg (11mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 20ml de THF. On ajoute goutte à goutte une solution de 1,92g (10mmoles) d'ester préparé à l'exemple 3(a) et agite à température ambiante

jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On introduit ensuite goutte à goutte une solution de 3g (10mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle dans 30ml de THF et agite à température ambiante pendant six heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (40-60). Après évaporation des solvants, on recueille 2,9g (63%) d'ester attendu de point de fusion: 136-137°C.

(c) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthylbenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(c), à partir de 1,38g (3mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-méthylbenzoate d'allyle, on obtient 780mg (62%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-méthylbenzoïque de point de fusion: 236-237°C.

EXEMPLE 4

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoïque

(a) 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle.

A une solution de 3g (0,1mole) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 50ml de diméthylformamide (DMF), on ajoute goutte à goutte 15,4g (0,1mole) d'acide 2,4-dihydroxybenzoïque dissous dans 50ml de DMF et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 13,1ml (0,1mole) de bromure de benzyle et agite à température ambiante jusqu'à solubilisation du milieu réactionnel. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. On recueille 19,7g (81%) de l'ester attendu de point de fusion: 94-95°C.

(b) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 9,8g (40mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle, on obtient 16,5g (81%) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoate de benzyle de point de fusion: 171-172°C.

(c) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoïque.

Dans un réacteur, on introduit 5,1g (10mmoles) d'ester obtenu en 4(b), 1g de palladium sur charbon (5%) et 250ml de dioxane. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 4 bars, durant une heure. On filtre le catalyseur, évapore le filtrat et triture le solide obtenu dans 100ml d'éther éthylique. Après filtration et séchage, on obtient 3,6g (86%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-hydroxybenzoïque de point de fusion: 243-244°C.

EXEMPLE 5

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-méthoxybenzoïque

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthoxybenzoate de benzyle.

A une solution de 5,12g (10mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-hydroxybenzoate de benzyle et 200ml de DMF, on ajoute par petites quantités 360mg (12mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 750µl (12mmoles) d'iodure de méthyle et agite quatre heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau extrait avec 300ml d'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 4,9g (94%) d'ester attendu de point de fusion: 102-103°C.

(b) Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthoxybenzoïque.

Dans un réacteur, on introduit 4,5g (8,5mmoles) de l'ester benzylique obtenu en 5(a), 450mg de palladium sur charbon (5%) et 120ml de dioxanne. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 4 bars pendant deux heures, filtre le catalyseur et évapore le filtrat. Le solide obtenu est trituré dans 50ml d'éther éthylique, filtré et séché. On recueille 3g (82%) d'acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-méthoxybenzoïque de point de fusion: 199-200°C.

EXEMPLE 6

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-méthoxybenzoïque

(a) 4-hydroxy-3-méthoxybenzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 1(a), 5g (30mmoles) d'acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque traités à 100°C pendant quatre heures avec 50ml d'alcool allylique et 820 μ l d'acide sulfurique concentré, donnent 4,65g (75%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile légèrement jaune.

(b) 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-méthoxybenzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 2,35g (12mmoles) de 4-hydroxy-3-méthoxybenzoate d'allyle, on obtient 4,12g (77%) d'ester attendu de point de fusion: 146-148°C.

(c) Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-méthoxybenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 2g (4,2mmoles) de l'ester préparé en 6(b), on obtient 1,35g (74%) d'acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-méthoxybenzoïque de point de fusion: 282-284°C.

EXEMPLE 7Acide 4- 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy
2-trifluorométhylbenzoïque

(a) 4-hydroxy-2-trifluorométhylbenzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 2g (9,7mmoles) d'acide 4-hydroxy-2-trifluorométhylbenzoïque traités à 100°C pendant douze heures avec 20ml d'alcool allylique et 260µl d'acide sulfurique concentré, on obtient 1,4g (59%) de l'ester attendu de point de fusion: 82-83°C.

(b) 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-trifluorométhylbenzoate d'allyle, on obtient 1,78g (66%) d'ester attendu de point de fusion: 100-102°C.

(c) Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2- trifluorométhylbenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 1,78g (3,46mmoles) de l'ester allylique préparé en 7(b), on obtient 700mg (39%) de l'acide attendu de point de fusion: 228-230°C.

EXEMPLE 84- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoate de méthyle

Dans un ballon, on introduit 1,68g (10mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de méthyle, 1,55ml (11mmoles) de triéthylamine et 50ml de THF. On ajoute goutte à goutte une solution de 3g (10mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle dans 50ml de THF et agite à température ambiante pendant douze heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 2,55g (59%) de 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2- hydroxybenzoate de méthyle, de point de fusion: 125-127°C.

EXEMPLE 9

Acide 4-[5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoïloxy]
benzoïque

(a) 5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-hydroxybenzoate
d'allyle.

A une solution de 3g (20mmoles) de 1-adamantanol dans 10ml de n-heptane, on ajoute successivement 63µl d'acide sulfurique concentré et 2,16ml (23mmoles) d'anhydride acétique et agite à température ambiante pendant trois heures. On ajoute ensuite goutte à goutte 540µl (10mmoles) d'acide sulfurique concentré puis une solution de 3,92g (20mmoles) de 2-fluoro-4-hydroxybenzoate d'allyle dans 50ml de dichlorométhane et agite vingt-quatre heures à température ambiante. On évapore à sec le milieu réactionnel, introduit le résidu dans l'eau, neutralise avec du bicarbonate de sodium, filtre le solide et le sèche. Le solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. On recueille après évaporation des solvants, 3,86g (58%) de l'ester attendu ayant un point de fusion de: 219-222°C.

(b) 5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoate
d'allyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 350mg (11,6mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 10ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 3,84g (11,6mmoles) de l'ester préparé à l'exemple 9(a) dans 30ml de DMF et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute goutte à goutte 730µl (11,7mmoles) d'iodure de méthyle et agite à température ambiante pendant six heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 2,9g (72%) de 5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoate d'allyle de point de fusion: 101-102°C.

(c) Acide 5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoïque.

Une suspension de 2,87g (8,3mmoles) d'ester obtenu en 9(b) dans 100ml de soude méthanolique 2N est chauffée à reflux pendant six heures. On évapore à sec, reprend par l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On obtient 2,5g (100%) d'acide attendu, qui fond à 282-284°C.

(d) Chlorure de 5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoyle.

2,13g (7mmoles) d'acide 5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoïque et 20ml de chlorure de thionyle sont chauffés à reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On évapore à sec et obtient 2,26g (100%) du chlorure d'acide brut, qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(e) 4-[5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoyloxy] benzoate d'allyle.

Dans un ballon, on introduit 1,25g (7mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, 1,1ml (7mmoles) de triéthylamine et 20ml de THF. On ajoute goutte à goutte une solution de 2,26g (7mmoles) du chlorure d'acide préparé en 9(d) dans 60ml de THF et agite à température ambiante durant vingt heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (70-30). On recueille après évaporation des solvants, 2,4g (74%) de l'ester attendu de point de fusion: 130-131°C.

(f) Acide 4-[5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 2,33g (5mmoles) de 4-[5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoyloxy] benzoate d'allyle, on obtient 1,69g (79%) d'acide

4- [5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxybenzoyloxy] benzoïque de point de fusion : 268-270°C.

EXEMPLE 10

Acide 4- [5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoyloxy]
benzoïque

(a) 5-(1-adamantyl)-2,4-dihydroxybenzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 9(a), à partir de 24,5g (0,146mole) de 2,4-dihydroxybenzoate de méthyle, on obtient 32,5g (74%) de 5-(1-adamantyl)-2,4-dihydroxybenzoate de méthyle de point de fusion: 167-169°C.

(b) 5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoate de méthyle.

A une suspension de 1,32g (44mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) dans 30ml de DMF, on ajoute goutte à goutte une solution de 6g (20mmoles) de l'ester préparé en 10(a) dans 100ml de DMF et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 2,75ml (44mmoles) d'iodure de méthyle et agite à température ambiante pendant vingt-quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 3,4g (51%) de l'ester attendu de point de fusion: 148-151°C.

(c) Acide 5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 9(c), à partir de 3,3g (10mmoles) de l'ester méthylique préparé en 10(b), on obtient 3g (94%) de l'acide 5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoïque de point de fusion: 213-214°C.

(d) Chlorure de 5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoyle.

De manière analogue à l'exemple 9(d), à partir de 2,94g (9,3mmoles) d'acide 5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoïque,

on obtient 3,12g (100%) de chlorure d'acide brut, qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(e) 4-[5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoyloxy] benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 9(e), par réaction de 3,12g (9,3mmoles) du chlorure d'acide préparé en 10(d) avec 1,66g (9,3mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 1,8g (41%) de l'ester attendu de point de fusion: 120-121°C.

(f) Acide 4-[5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxy benzoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 1,77g (3,71mmoles) de l'ester préparé en 10(e), on obtient 1,16g (72%) d'acide 4-[5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoyloxy] benzoïque de point de fusion: 236-238°C.

EXEMPLE 11

Acide 4-[3-(1-adamantyl)benzoyloxy] benzoïque

(a) 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 9(a), à partir de 22,8g (0,15mole) de 4-hydroxybenzoate de méthyle on obtient 36g (84%) de 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle de point de fusion: 183-184°C.

(b) 3-(1-adamantyl)-4-(trifluorométhyl)sulfonyloxy-benzoate de méthyle.

On refroidit à -78°C une solution de 14,4g (50,4mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle, 13,6ml (168mmoles) de pyridine, 61mg (0,5mmoles) de 4-diméthylaminopyridine et 100ml de dichlorométhane anhydre et ajoute goutte à goutte 10ml (59,5mmoles) d'anhydride trifluorométhanesulfonique. On laisse remonter la température à 20°C et agite pendant six heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait avec du dichlorométhane. On décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu

obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec de l'hexane. Après évaporation des solvants, on obtient 17,5g (83%) du produit attendu de point de fusion: 90-91°C.

(c) 3-(1-adamantyl)benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 3g (7,2mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4- (trifluorométhyl) sulfonyloxybenzoate de méthyle, 415mg (0,36mmoles) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 3ml (21,5mmoles) de triéthylamine et 15ml de DMF. On ajoute goutte à goutte 547 μ l (14,4mmoles) d'acide formique et chauffe à 80°C pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'hexane. On recueille 1,78g (90%) de 3-(1-adamantyl)benzoate de méthyle de point de fusion: 147-149°C.

(d) acide 3-(1-adamantyl) benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 9(c), à partir de 3,45g (12,7mmoles) de l'ester préparé en 11(c), on obtient 2,81g (86%) d'acide 3-(1-adamantyl)benzoïque de point de fusion: 247-249°C.

(e) chlorure de 3-(1-adamantyl) benzoyle.

De manière analogue à l'exemple 9(d), à partir de 1,4g (5,5mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl) benzoïque, on obtient 1,5g (100%) du chlorure d'acide brut, utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(f) 4- [3-(1-adamantyl)benzoyloxy] benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 9(e), par réaction de 1,5g (5,5mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)benzoyle avec 980mg (5,5mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 1,5g (68%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile incolore.

(g) Acide 4- [3-(1-adamantyl)benzoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 1,45g (3,6mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)benzoyloxy]benzoate d'allyle, on obtient 600mg (40%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)benzoyloxy]benzoïque de point de fusion: 237-239°C.

EXEMPLE 12

Acide 4-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy]
benzoïque

(a) Chlorure de 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyle.
1,88g (7,5mmoles) d'acide 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoïque et 15ml de chlorure de thionyle sont chauffés à reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On évapore à sec et obtient 2,1g (100%) du chlorure d'acide brut, qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(b) 4-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy]
benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 9(e), par réaction de 2,1g (7,5mmoles) du chlorure d'acide préparé en 12(a) avec 1g (7,5mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 1,48g (49%) de l'ester attendu de point de fusion: 114-116°C.

(c) Acide 4-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy]
benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(c), à partir de 1,47g (3,6mmoles) de l'ester préparé en 12(b), on obtient 750mg (57%) d'acide 4-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy] benzoïque, qui fond à 223-224°C.

EXEMPLE 13

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyloxy] benzoïque

(a) 3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoate de méthyle.

Dans un ballon et sous argon, on introduit 4,1g (10mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-(trifluorométhyl) sulfonyloxybenzoate de méthyle dans 50ml de DMF et ajoute successivement 3,1ml de vinyltributyletain (10,3mmoles), 1,3g (30mmoles) de chlorure de lithium et 141mg (0,2mmoles) de chlorure de bis-(triphényl-

phosphine)-palladium(II). On chauffe à 80°C pendant seize heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange de dichlorométhane et d'hexane (20-80). On recueille 2,7g (93%) de produit attendu de point de fusion: 86-87°C.

(b) Acide 3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoïque.

Dans un ballon, on introduit 1,48g (5mmoles) de l'ester précédent, 100ml de soude méthanolique 2N et 250ml de THF. On agite à température ambiante pendant trois heures, évapore à sec, reprend par l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre le solide obtenu et le sèche sous vide en présence de pentoxyde de phosphore. On recueille 1,4g (100%) d'acide attendu de point de fusion: 315-317°C.

(c) Chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyle.

Dans un ballon, on introduit 1,4g (5mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoïque dans 100ml de dichlorométhane et ajoute goutte à goutte 940µl (5mmoles) de dicyclohexylamine. Après obtention d'un milieu réactionnel homogène, on ajoute goutte à goutte 360µl (5mmoles) de chlorure de thionyle et agite à température ambiante pendant une heure. On évapore à sec, reprend par 200ml d'éther éthylique, filtre le sel de dicyclohexylamine et évapore. On obtient 1,5g (100%) de chlorure d'acide brut, qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyloxy] benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 9(e), par réaction de 1,35g (4,5mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyle avec 800mg (4,5mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 1,4g (70%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile incolore.

(e) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(c), à partir de 1,2g (2,7mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyloxy] benzoate d'allyle, on obtient 750mg (75%) de l'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-vinylbenzoyloxy] benzoïque de point de fusion: 235-236°C.

EXEMPLE 14

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyloxy] benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoate de méthyle.

Dans un réacteur, on introduit 3g (10mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4- vinylbenzoate de méthyle, 270mg de palladium sur charbon (5%) et 50ml de dioxanne. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 4 bars pendant quatre heures, filtre le catalyseur et évapore le filtrat. On recueille 3g (100%) du produit attendu, sous forme d'une huile incolore.

(b) Acide 3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 13(b), à partir de 2,54g (8,5mmoles) de l'ester précédent, on obtient 2,4g (100%) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoïque.

(c) Chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyle.

De manière analogue à l'exemple 9(d), à partir de 2,3g (8,1mmoles) de l'acide précédent, on obtient 2,35g (100%) du chlorure d'acide brut, utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyloxy] benzoate d'allyle.

De manière analogue à l'exemple 9(e), par réaction de 2,35g (8,1mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyle avec 1,44g (8,1mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, on obtient 2,54g (71%) de l'ester attendu de point de fusion: 111-113°C.

(e) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyloxy] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2(c), à partir de 2,5g (5,6mmoles) de l'ester préparé en 14(d), on obtient 1,65g (73%) de l'acide 4- 3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyloxy benzoïque de point de fusion: 239-241°C.

EXEMPLE 15

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyloxy] benzoïque

(a) 3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoate de méthyle.

Dans un ballon et sous argon, on introduit 4,1g (10mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-(trifluorométhyl)sulfonyloxybenzoate de méthyle dans 50ml de DMF et ajoute successivement 3,6ml (11mmoles) de tétrabutyletain, 1,3g (30mmoles) de chlorure de lithium et 141mg (0,2mmole) de chlorure de bis-(triphénylphosphine) palladium (II). On chauffe à 80°C durant vingt-quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on obtient 2,6g (80%) du produit attendu, sous forme d'une huile légèrement jaune.

(b) Acide 3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 13(b), à partir de 2,3g (7mmoles) de l'ester précédent, on obtient 2,1g (100%) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoïque de point de fusion: 209-210°C.

(c) Chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyle.

De manière analogue à l'exemple 9(d), à partir de 2g (6,4mmoles) de l'acide précédent, on obtient 2,1g (100%) du chlorure d'acide brut, utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyloxy] benzoate de benzyle.

Le chlorure d'acide précédent, dissout dans 50ml de THF, est ajouté goutte à goutte sur un mélange de 1,46g (6,4mmoles)

de 4-hydroxybenzoate de benzyle et de 1ml (7,1mmoles) de triéthylamine dans 50ml de THF. On agite à température ambiante huit heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 2,2g (75%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile incolore.

(e) Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyloxy] benzoïque.

Dans un réacteur, on introduit 2g (3,8mmoles) de l'ester préparé à l'exemple 15(d), 340mg de palladium sur charbon (5%) et 100ml de dioxanne. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 4 bars pendant quatre heures, filtre le catalyseur, évapore le filtrat. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 1,1g (68%) d'acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyloxy] benzoïque de point de fusion: 205-206°C.

EXEMPLE 16

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-allyloxybenzoyloxy] benzoïque

A une solution de 1,17g (3mmoles) d'acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoyloxy] benzoïque dans 100ml d'un mélange de THF et DMF (50-50), on ajoute par petites quantités 180 mg (6mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 260µl (3mmoles) de bromure d'allyle et agite à température ambiante pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur

silice, élué avec de l'éther éthylique. On recueille après évaporation des solvants, 880mg (68%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-allyloxybenzoyloxy] benzoïque de point de fusion: 260-261°C.

EXEMPLE 17

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
isophtalique

(a) 4-hydroxyisophtalate de benzyle.

A une solution de 5,5g (30mmoles) d'acide 4-hydroxyisophtalique dans 200ml de DMF, on ajoute par petites quantités 1,8g (60mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 7,2ml (60mmoles) de bromure de benzyle et agite quatre heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 6,5g (60%) d'ester attendu de point de fusion: 68-70°C.

(b) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
isophtalate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 5,4g (18mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy avec 6,5g (18mmoles) de 4-hydroxyisophtalate de benzyle, on obtient 7,5g (67%) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] isophtalate de benzyle de point de fusion: 102-104°C.

(c) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
isophtalique.

De manière analogue à l'exemple 15(e), à partir de 3,1g (5mmoles) de l'ester précédent, on obtient 1,2g (55%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] isophtalique de point de fusion: 172-173°C.

EXEMPLE 18Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
benzènesulfonamide

Dans un ballon, on introduit 2,86g (10mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoïque, 1,73g (10mmoles) de 4-hydroxybenzènesulfonamide et 50ml de THF. On ajoute successivement 2,1g (10mmoles) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide puis 1,22g (10mmoles) de 4-diméthylaminopyridine et agite à température ambiante quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'éther éthylique et d'hexane (60-40). Après évaporation des solvants, on recueille 2g (46%) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]benzènesulfonamide de point de fusion: 223-224°C.

EXEMPLE 193-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-hydroxyphényle

(a) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de
4-benzyloxyphényle.

Dans un tricol, sous courant d'azote, contenant 663mg (22mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile), on ajoute goutte à goutte 4g (20mmoles) de 4-benzyloxyphénol dans 30 ml de THF anhydre et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On introduit ensuite goutte à goutte 6,4g (20mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle, dans 60ml de THF et agite à température ambiante pendant quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait par du dichlorométhane, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane pour conduire à 9g (96%) de l'ester attendu de point de fusion : 183-185°C.

(b) 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de
4-hydroxyphényle.

Dans un réacteur, on introduit 4g (8,5mmoles) de l'éther benzylique obtenu à l'exemple 19 (a), 400mg de palladium

sur charbon (10%), 70ml de dioxanne, 70ml d'acide acétique et 0,2ml d'acide chlorhydrique (12N). On agite à 50°C sous une pression de 4 bars. Après filtration et évaporation, on reprend le solide avec 400ml de dichlorométhane, et lave la phase organique à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation, on isole 2,85g (88%) du composé attendu de point de fusion: 236-237°C.

EXEMPLE 20

3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de phényle

De manière analogue à l'exemple 3(b), 0,95g (10mmoles) de phénol dans 10ml de THF, sont traités par 332 mg (11mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile). On introduit ensuite goutte à goutte, une solution de 3,2g (10mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle dans 30ml de THF et laisse agiter à température ambiante pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait par de l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice, avec un mélange d'hexane et de dichlorométhane (60-40). Après évaporation et précipitation dans l'hexane, on isole 3g (83%) de l'ester attendu de point de fusion : 165-166°C.

EXEMPLE 21

3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-méthylphényle

De manière analogue à l'exemple 3(b), 1,08g (10mmoles) de paracrésol dans 10ml de THF sont traités par 332mg (11mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile). On introduit ensuite goutte à goutte une solution de 3,2g (10mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle dans 30ml de THF et laisse agiter à température ambiante pendant la nuit. On verse le milieu réactionnel dans l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. le résidu obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire à 2,91g (77%) de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-méthylphényle de point de fusion : 206°C.

EXEMPLE 22Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-hydroxyméthylbenzoïque

(a) 4-hydroxy-3-hydroxyméthylbenzoate de benzyle.

Une solution de 27,4g (0,12 moles) de 4-hydroxybenzoate de benzyle, 14,7g (0,12moles) d'acide benzèneboronique, 6g (0,135moles) de paraformaldéhyde et 0,9ml (12mmoles) d'acide propionique dans 600ml de benzène anhydre sont chauffés à reflux durant douze heures en utilisant un Dean-Stark pour séparer l'eau formée. On verse le milieu réactionnel dans l'eau bicarbonatée, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on obtient 8,9g (30%) du produit attendu, de point de fusion : 109-110°C.

(b) 3-tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl-4-hydroxybenzoate de benzyle.

A une solution de 2,7g (10,5mmoles) de 4-hydroxy-3-hydroxy méthylbenzoate de benzyle dans 50ml de DMF, on ajoute successivement 1,47ml (10,5mmoles) de triéthylamine et 51mg (0,4mmoles) de 4-N,N-diméthylamino pyridine. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 1,6g (10,5mmoles) de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle dans 20ml de DMF. On agite à température ambiante pendant huit heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu, qui contient deux produits, est purifié par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange d'hexane et d'éther éthylique (90-10). On obtient ainsi 850mg (23%) de 3-tert-butyldiméthyl silyloxyméthyl-4-hydroxybenzoate de benzyle sous forme d'une huile incolore et 930mg (27%) de 4-tert-butyldiméthylsilyloxy-3-hydroxyméthylbenzoate de benzyle sous forme d'une huile légèrement jaune.

(c) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-tert-butyldiméthyl silyloxyméthylbenzoate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 2,2g (7,25mmoles) de chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyle avec 2,7g (7,25mmoles) de 3-tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl-4-hydroxybenzoate de benzyle, on obtient 3,1g (71%) du produit attendu, sous forme d'huile incolore.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-hydroxyméthyl benzoate de benzyle.

A une solution de 2,7g (4,5mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 22(c) dans 50ml de THF, on ajoute goutte à goutte 5ml d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et agite trente minutes à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on obtient 700mg (30%) de l'ester attendu sous forme d'une huile opaque.

(e) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-hydroxyméthylbenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 15(e), à partir de 700mg (1,3mmoles) de l'ester précédent, on obtient 300mg (55%) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-hydroxyméthylbenzoïque de point de fusion : 214-216°C.

EXEMPLE 23

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy]
benzoïque

(a) 3-(1-adamantyl)-4-(diméthylaminothiocarbonyloxy)
benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 2,4 g (0,08 mole) d'hydrure de sodium (80 % dans l'huile) et 250 ml de DMF. Sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte 22,9 g (0,08 mole) de 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite en une seule fois 12,9 g (0,104 mole) de chlorure de diméthylthiocarbamoyle et agite

16 heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 1,8 g (63 %) du produit attendu, de point de fusion : 174°- 175°C.

(b) 3- (1-adamantyl)-4-(diméthylaminocarbonylthio) benzoate de méthyle.

17,9 g (0,048 mole) de l'ester précédent sont chauffés sous courant d'azote à 300°C pendant 15 minutes. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 14,2 g (80 %) d'ester de point de fusion : 150°-151°C.

(c) Acide 3-(1-adamantyl)-4-mercapto benzoïque.

Dans un ballon on introduit 14,2 g (38 mmoles) de l'ester précédent, 200 ml de soude méthanolique 2N et chauffe à reflux pendant 4 heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par de l'eau, acidifie à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On recueille 10,9 g d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(d) 3-(1-adamantyl)-4 méthylthio benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 2,2 g (73 mmoles) d'hydrure de sodium (80 % dans l'huile) et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 10,5 g (36,5 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-mercapto benzoïque dans 100 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 5,7 ml (92 mmoles) d'iodométhane et agite pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur

colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (40-60). Après évaporation des solvants, on obtient 10 g (87 %) d'ester attendu de point de fusion : 112°-113°C.

(e) Acide 3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(c), à partir de 2g (6,3 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 1,76 g (91 %) d'acide attendu de point de fusion : 264-265°C.

(f) Chlorure de 3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyle.

1,7 g (5,6 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoïque et 20ml de chlorure de thionyle sont chauffés à reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On évapore à sec et obtient 1,8 g (100 %) de chlorure d'acide brut, qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

(g) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy] benzoate de tert-butyle.

Dans un ballon, on introduit 1 g (5,6 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de tert-butyle, 780 μ l (5,6 mmoles) de triéthylamine et 50 ml de THF. On ajoute goutte à goutte 1,8 g (5,6 mmoles) du chlorure d'acide préparé en 1(f) dans 50 ml de THF et agite à température ambiante 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (60-40). Après évaporation des solvants ; on obtient 2,1 g (76 %) d'ester attendu de point de fusion : 133-134°C.

(h) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy] benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 1,9 g (3,8 mmoles) de l'ester précédent et 40 ml de tétrachlorure de carbone.

Sous azote on ajoute goutte à goutte 550 μ l (3,8 mmoles) d'iodotriméthylsilane et agite à température ambiante trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait

avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Après filtration et séchage, on obtient 920 mg (57 %) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy] benzoïque, de point de fusion : 276-277°C.

EXEMPLE 24

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-acétoxybenzoyloxy] benzoïque

(a) 4- 3-(1-adamantyl)-4-acétoxybenzoyloxy benzoate de benzyle.

Dans un ballon, on introduit 66 mg (2,2 mmoles) d'hydrure de sodium (80 % dans l'huile) et 50 ml de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 964 mg (2 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoyloxy benzoate] de benzyle dans 20 ml de THF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On introduit ensuite 150 μ l (2,2 mmoles) de chlorure d'acétyle et agite à température ambiante 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par simple filtration sur silice en éluant avec du dichlorométhane. On recueille après évaporation des solvants 870 mg (83 %) du produit attendu, de point de fusion : 131-132°C.

(b) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-acétoxybenzoyloxy] benzoïque.

Dans un réacteur, on introduit 750 mg (1,4 mmoles) de l'ester précédent, 100 mg de palladium sur charbon (10 %) et 20 ml de dioxanne. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 6 bars pendant deux heures, filtre le catalyseur, et évapore le filtrat. Le résidu obtenu est trituré dans le minimum d'éther éthylique, filtré et séché. On obtient 500 mg (81 %) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-acétoxybenzoyloxy] benzoïque de point de fusion : 264-265°C.

EXEMPLE 25

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylsulfone benzoyloxy]
benzoïque

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylsulfone benzoyloxy]
benzoate de tert-butyle.

Dans un ballon, on introduit 940 mg (1,9 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy] benzoate de tert-butyle et 40 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C, 700 mg (4 mmoles) d'acide 3-chloroperoxybenzoïque et agite à température ambiante 6 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'éther éthylique. Après évaporation des solvants, on recueille 670 mg (67 %) de sulfone sous forme d'une huile légèrement jaune.

(b) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylsulfone
benzoyloxy]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 23 (h) à partir de 630 mg (1,2 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 190 mg (35 %) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthylsulfone benzoyloxy]benzoïque de point de fusion : 248-250°C.

EXEMPLE 26

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(carboxyméthylèneoxy)
benzoyloxy]benzoïque.

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-(benzyloxycarbonyl-
méthylèneoxy) benzoyloxy]benzoate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 24(a) par réaction de 964 mg (2 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoyloxy] benzoate de benzyle avec 350 μ l (2,2 mmoles) de 2-bromo acétate de benzyle, on obtient 800 mg (63 %) du produit attendu de point de fusion : 129-130°C.

(b) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(carboxyméthylène
oxy)benzoyloxy]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 21 (b) à partir de 750 mg (1,2 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 400 mg (75 %) d'acide attendu, de point de fusion : 287-288°C.

EXEMPLE 27

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy)benzoyloxy]benzoïque.

(a) 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoate de méthyle :

Dans un tricol contenant 10,0 g (34,9 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoïque et 5,31 g (38,4 mmoles) de carbonate de potassium dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 12,0 g (41,9 mmoles) de 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthyltosylate dans 75 ml de diméthylformamide et agite à 100°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau glacée et extrait par 900 ml d'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice dans l'éluant hexane/acétate d'éthyle (80 : 20) pour conduire après évaporation à 8,82 g (63 %) de 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy)benzoate de méthyle de point de fusion : 159°C.

(b) Acide 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoïque.

A une solution de 8,80 g (22 mmoles) de 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy)benzoate de méthyle dans 200 ml de méthanol, on ajoute 16 g (0,4 moles) de soude et chauffe à reflux pendant 3 heures 30 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé et repris par 250 ml d'eau, puis acidifié à pH 3. Le précipité est extrait par 1,4 litres d'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Après trituration dans l'hexane, on isole 8,32 g (98 %) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoïque de point de fusion : 224-225°C.

(c) 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoyloxy] benzoate d'allyle.

A une solution de 4,15 g (10,75 mmoles) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoïque, dans 40 ml de dichlorométhane on ajoute 2,15 ml de dicyclohexylamine (10,8 mmoles), laisse agiter une heure à température ambiante et ajoute goutte à goutte 0,85 ml (11,8 mmoles) de chlorure de thionyle. Après agitation à température ambiante pendant 4 heures, on évapore à sec, reprend dans l'éther éthylique, élimine l'insoluble par filtration et évapore le filtrat. Le chlorure de l'acide 3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoïque ainsi obtenu est placé dans 30 ml de THF et ajouté goutte à goutte à une solution sous agitation contenant 1,91 g (10,7 mmoles) de 4-hydroxybenzoate d'allyle, 1,65 ml (11,8 mmoles) de triéthylamine et 13 mg de diméthylamino-pyridine dans 30 ml de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous azote pendant 20 heures puis est versé dans de l'eau glacée. Cette suspension est extraite par 600 ml d'éther éthylique, puis la phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par du dichlorométhane pour conduire à 4,24 g (72 %) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoyloxy] benzoate d'allyle, de point de fusion : 106-107°C.

(d) 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy) benzoyloxy] benzoate d'allyle.

On place 1,09 g (2 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthoxy) benzoyloxy] benzoate d'allyle dans 50 ml de dichlorométhane et ajoute 3,80 g (20 mmoles) d'acide paratoluène sulfonique. La réaction est laissée sous agitation pendant 48 heures à température ambiante puis on évapore à sec et le résidu est repris dans 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est neutralisée par lavage avec du NaHCO₃ saturé, puis rincée à l'eau, séchée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice dans le mélange dichlorométhane/éther éthylique (90 : 10) pour conduire à 900 mg (89 %) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy) benzoyloxy] benzoate d'allyle.

(e) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy) benzoyloxy]benzoïque.

A une solution de 891 mg (1,76 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy) benzoyloxy]benzoate d'allyle dans 15 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 102 mg (0,088 mmoles) de tetrakis (triphénylphosphine) palladium (0) puis introduit goutte à goutte une suspension constituée de 58 mg (1,93 mmoles) d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile et de 294 μ l (1,93 mmoles) de malonate d'éthyle dans 6 ml de tétrahydrofurane. On agite sous azote à température ambiante pendant 1 heure, puis évapore à sec, lave le solide par 50 ml d'éther, le place dans 50 ml d'eau, acidifie à pH 1 et extrait par 100 ml d'éther. La phase organique est rincée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire à 634 mg (77 %) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxypropyloxy) benzoyloxy]benzoïque, de point de fusion 238-239°C.

EXEMPLE 28

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-methoxycarbonylmethyloxy]

benzoïque

(a) 4-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyl diméthylsilyloxybenzoyloxy]benzoate de benzyle.

38,66 g (0,1 mole) d'acide 3-(1-adamantyl)-4-tertbutyldiméthylsilyloxy benzoïque sont convertis en chlorure d'acide selon la méthode précédemment décrite, sont mis en solution dans 140 ml de tétrahydrofurane et sont ajoutés goutte à goutte à une suspension contenant 1,66 g (0,055 mmoles) de NaH à 80 % dans l'huile et 1,41 g (0,05 moles) de 4-hydroxybenzoate de benzyle dans 5 ml de tétrahydrofurane. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures puis verse le milieu réactionnel dans de l'eau glacée et extrait avec de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice dans le mélange dichlorométhane/hexane (40 :60) pour conduire à 28 g (47 %) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-tertbutyldiméthylsilyloxy]benzoate de benzyle, de point de fusion : 151-152°C.

(b) 4-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoyloxy]benzoate de benzyle.

Une solution de 5,7 g (9,55 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-tertbutyldiméthylsilyloxybenzoyloxy]benzoate de benzyle dans 35 ml de tétrahydrofurane est traitée par 10,5 ml de tétrabutylammonium fluoride dans le tétrahydrofurane (1 M). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure puis est versé dans de l'eau glacée et extrait par 700 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée par HCl 1N, rincée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. On isole 4,60 g (100 %) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoyloxy]benzoate de benzyle, de point de fusion : 164-165°C.

(c) 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxy]benzoate de benzyle.

On ajoute goutte à goutte 1,0ml (10,2 mmoles) de bromoacétate de méthyle à une solution de 4,49 g (9,3 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxybenzoyloxy]benzoate de benzyle dans 40 ml de diméthylformamide contenant 309 mg (10,2 mmoles) de NaH à 80 % dans l'huile. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit puis est versé dans de l'eau glacée et extrait par 550 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. On isole après chromatographie sur silice dans le mélange dichlorométhane/hexane (90 : 10) 3,50 g (68 %) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxy]benzoate de benzyle de point de fusion : 123-124°C.

(d) Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxy]benzoïque.

3,46 g (6,24 mmoles) de 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxy]benzoate de benzyle dans 50 ml de dioxanne sont hydrogénés sous 7 bars de pression en présence de 346 mg de Pd-C (10 %) durant 2 heures à 40°C. Le milieu réactionnel est filtré sur celite et évaporé pour conduire après recristallisation dans l'acétate d'éthyle à 2,55 g (88 %) d'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxycarbonylméthoxy]benzoïque de point de fusion : 252-253°C.

EXEMPLES DE FORMULATIONA. VOIE ORALE

(a) comprimé de 0,2g

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -3-fluoro benzoïque.....	0,001g
Amidon	0,114g
Phosphate bicalcique	0,020g
Silice	0,020g
Lactose	0,030g
Talc	0,010g
Stéarate de magnésium	0,005g

(b) suspension buvable en ampoules de 5ml

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2-fluoro benzoïque.....	0,001g
Glycérine.....	0,500g
Sorbitol à 70%.....	0,500g
Saccharinate de sodium.....	0,010g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040g
Arôme qs	
Eau purifiée qsp.....	5ml

(c) comprimé de 0,8g

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2-hydroxybenzoïque.....	0,500g
Amidon prégélatinisé.....	0,100g
Cellulose microcristalline.....	0,115g
Lactose.....	0,075g
Stéarate de magnésium.....	0,010g

Dans cet exemple (c), l'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2- hydroxybenzoïque, peut être remplacé par l'acide 4-[5-(1-adamantyl)-2- fluoro-4-méthoxybenzoyloxy] benzoïque.

(d) suspension buvable en ampoules de 10ml

Acide 4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy) benzoïque.....	0,200g
Glycérine.....	1,000g
Sorbitol à 70%.....	1,000g
Saccharinate de sodium.....	0,010g
Para hydroxybenzoate de méthyle.....	0,080g
Arôme qs	
Eau purifiée qsp.....	10ml

10

B. VOIE TOPIQUE

(a) onguent

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-fluoro benzoïque.....	0,020g
Myristate d'isopropyle.....	81,700g
Huile de Vaseline* fluide.....	9,100g
Silice vendue par la Société DEGUSSA sous le nom "Aérosil 200*".....	9,180g

(b) onguent

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-2-fluoro benzoïque.....	0,300g
Vaseline* blanche codex qsp.....	100g

20

(c) crème E/H non ionique

Acide 4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy) benzoïque.....	0,100g
Eucerin anhydre.....	39,900g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,075g
Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,075g
Eau déminéralisée stérile qsp.....	100g

30

* (marques de commerce)

(d) lotion

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2-hydroxybenzoïque.....	0,100g
PEG 400*.....	69,900g
Ethanol 95%.....	30,000g

(e) onguent hydrophobe

Acide 4- [5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4-méthoxy- benzoyloxy] benzoïque.....	0,300g
Myristate d'isopropyle.....	36,400g
Huile de silicone vendue par la Société Rhône Poulenc sous la dénomination "Rhodorsil*47 V 300".....	36,400g
Cire d'abeille.....	13,600g
Huile de silicone vendue par la Société Goldschmidt sous la dénomination "Abil*300.000 cst" qsp.....	100g

10

(f) crème H/E non ionique

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -3-fluoro benzoïque.....	1,000g
Alcool cétylique.....	4,000g
Monostéarate de glycérol.....	2,500g
Stéarate de PEG 50.....	2,500g
Beurre de karité.....	9,200g
Propylène glycol.....	2,000g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,075g
Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,075g
Eau déminéralisée stérile qsp.....	100g

20

C. ADMINISTRATION PAR INJECTION

Ampoule injectable de 3ml	
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy] -2-hydroxybenzoïque micronisé.....	0,003g
Eau pour préparation injectable qsp.....	3 ml

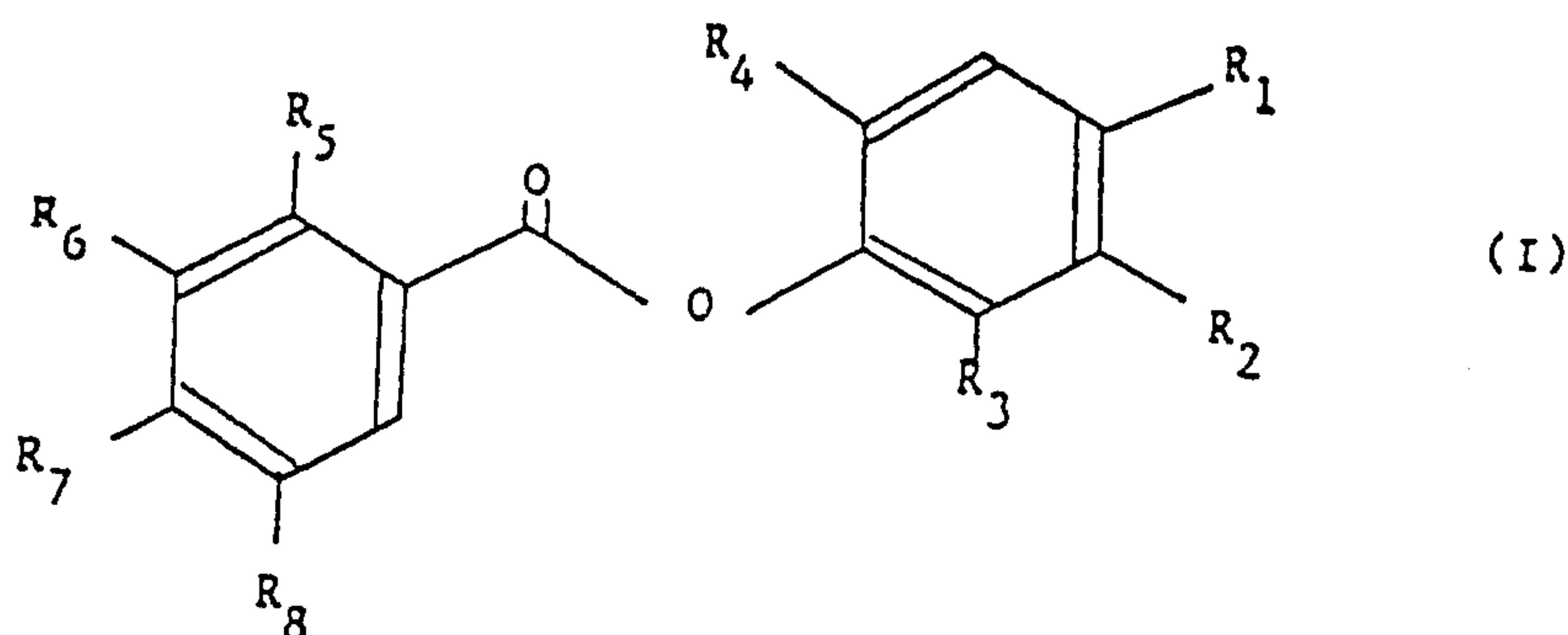
30

* (marques de commerce)

REVENDICATIONS

1. Ester bi-aromatique, caractérisé par le fait qu'il est choisi dans le groupe constitué par:

Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-fluorobenzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-3-méthoxybenzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]-isophtalique,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-acétoxybenzoyloxy]-benzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(carboxyméthylèneoxy) benzoyloxy]
 10 benzoïque,
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(2,3-dihydroxy-propyloxy) benzoyloxy]
 benzoïque, et
 Acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-(méthoxycarbonylméthyloxy) benzoyloxy]
 benzoïque, et celui répondant à la formule générale sui-
 vante:



dans laquelle:

R_1 représente le groupe OH , le radical $-\text{CH}_3$,

$-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{COOR}_9$, $-\text{CON} \begin{matrix} / & r' \\ & \\ \backslash & r'' \end{matrix}$ ou SO_2R_{10} ,

30 R_9 représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle,

A

R_{10} représentant le groupe OH, un radical alkyle ayant

de 1 à 6 atomes de carbone ou le radical - N $\begin{matrix} / & r' \\ & \\ \backslash & r'' \end{matrix}$,

r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle, aralkyle, mono ou polyhydroxyalkyle, ou r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle,

10 R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical OR_9 , un atome de fluor ou le radical $-CF_3$,

R_3 , R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, le groupe OH, le radical $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-COOH$ ou $-CH_2OH$,

20 R_6 et R_8 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle α -substitué ayant de 3 à 15 atomes de carbone, un radical alkyle α - α' disubstitué ayant de 4 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone dont le carbone de liaison est trisubstitué, le radical $-SR_{11}$, $-SO_2R_{11}$ ou $-SOR_{11}$,

R_{11} représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, R_6 et R_8 ne pouvant pas simultanément représenter un atome d'hydrogène,

R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical alkényloxy, le radical OR_{12} , SR_{13} , SOR_{14} ou SO_2R_{14} ,

30 R_{12} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxy alkyle ou le radical $-(CH_2)_n-COR_{15}$, n étant 0, 1 ou 2 et R_{15} représentant un atome d'hydrogène, le groupe OH, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_{13} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aralkyle,

R_{14} représentant le groupe OH, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aralkyle, sous réserve que lorsque R_1 représente $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,

$-\text{COOR}_9$ ou $\text{CON} \begin{array}{l} \diagup r' \\ \diagdown r'' \end{array}$ et R_2 représente un atome d'hydrogène alors :

(i) soit R_3 et R_4 sont différents d'un atome d'hydrogène ou du radical $-\text{CH}_3$,

10 (ii) soit R_7 est différent du radical OR_{12} et R_6 ou R_8 est un radical cycloalkyle ayant plus de 7 atomes de carbone,

(iii) soit R_7 représente le radical OR_{12} , mais R_6 et R_8 sont alors différents d'un atome d'hydrogène,

(iv) soit R_7 représente le radical OR_{12} , mais alors

R_5 est différent d'un atome d'hydrogène, et à l'exception du composé de la formule I dans laquelle R_1 représente le radical $-\text{CH}_3$, R_2 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, R_3 et R_4 représentent le radical $-\text{CH}_3$, R_6 et R_8 représentent le radical sec.-butyle et R_7 représente le groupe $-\text{OH}$.

20

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

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical alkyle inférieur a de 1 à 6 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertio-butyle.

30

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical alkyle α -substitué est pris dans le

groupe constitué par un radical isopropyle, 1-méthyl propyle, 1-éthyl propyle, 1-méthyl hexyle, 1-méthyl décyle et 1-éthyl dodécyle.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical alkyle α, α' -disubstitué est pris dans le groupe constitué par: un radical tert-butyle, 1,1-diméthyl propyle, 1-méthyl 1-éthyl propyle, 1-méthyl 1-éthyl hexyle et 1,1-diméthyl décyle.

10

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical monohydroxyalkyle est un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical polyhydroxyalkyle comporte de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles et est pris dans le groupe constitué par le radical 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxy pentyle et le reste du pentaérythritol.

20

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone est le radical vinyle, allyle ou 2-butène-yle.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical aryle est un radical phényle substi-

tué ou non par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

10. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou le radical phénéthyle substitué ou non par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

10 11. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone dont le carbone de liaison est trisubstitué est le radical 1-méthylcyclohexyle ou 1-adamantyle.

12. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les radicaux r' et r" pris ensemble forment un hétérocycle pris dans le groupe constitué par un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino substitué ou non en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle.

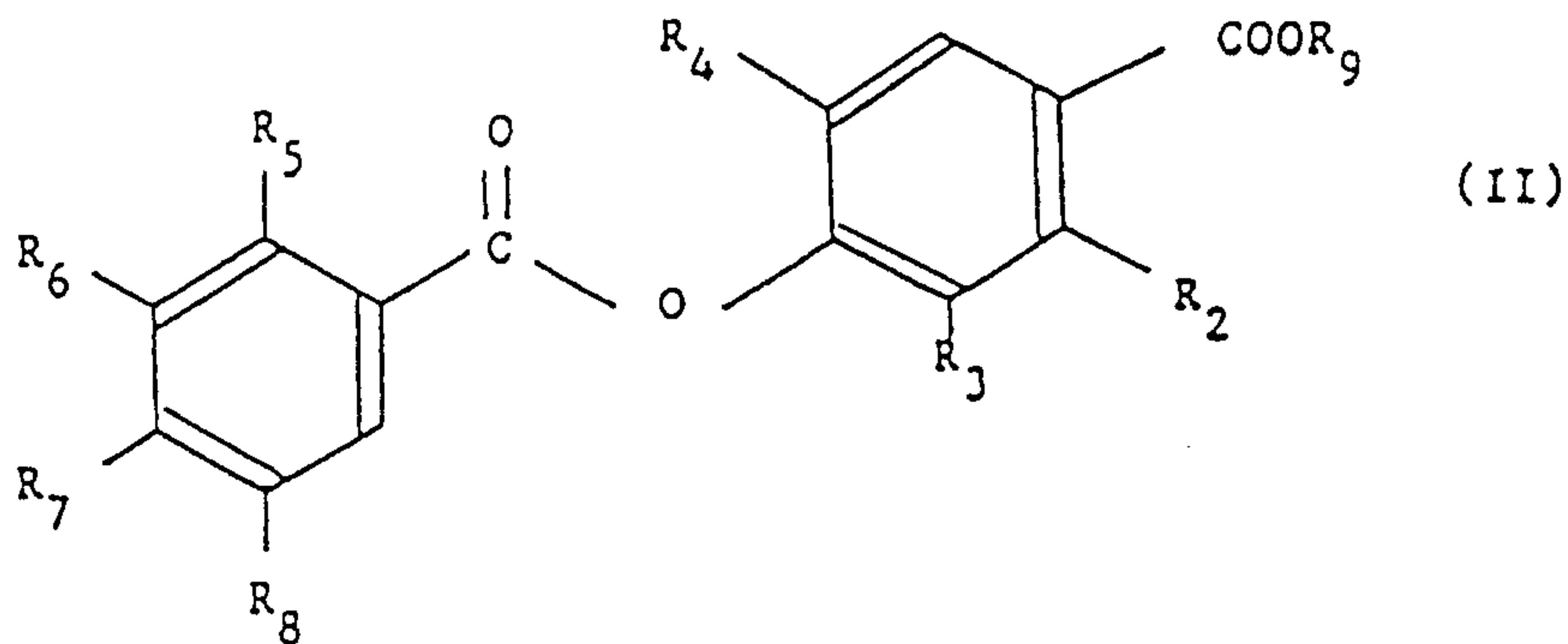
20 13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait qu'il est pris dans le groupe constitué par:

Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-fluorobenzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthylbenzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-méthoxybenzoïque,

- Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-trifluorométhylbenzoïque,
- 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-2-hydroxybenzoate de méthyle,
- Acide 4- [5-(1-adamantyl)-2-fluoro-4- méthoxy-
benzoyloxy] benzoïque,
- Acide 4- [5-(1-adamantyl)-2,4-diméthoxybenzoyloxy]
benzoïque,
- 10 Acide 4- [(3-(1-adamantyl)benzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyloxy]
benzoïque,
- Acide 4- [3-(1-adamantyl-4-vinylbenzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-éthylbenzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-butylbenzoyloxy] benzoïque,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-allyloxybenzoyloxy]
benzoïque,
- Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
benzènesulfonamide,
- 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-hydroxy-
phényle,
- 20 3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de phényle,
3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoate de 4-méthyl phényle,
Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyloxy]
-3-hydroxyméthyl benzoïque,
- Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthylthiobenzoyloxy]
benzoïque, et
- Acide 4- [3-(1-adamantyl)-4-méthylsulfone benzoyloxy]
benzoïque.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé par le fait qu'il répond à
30 la formule générale suivante:

A

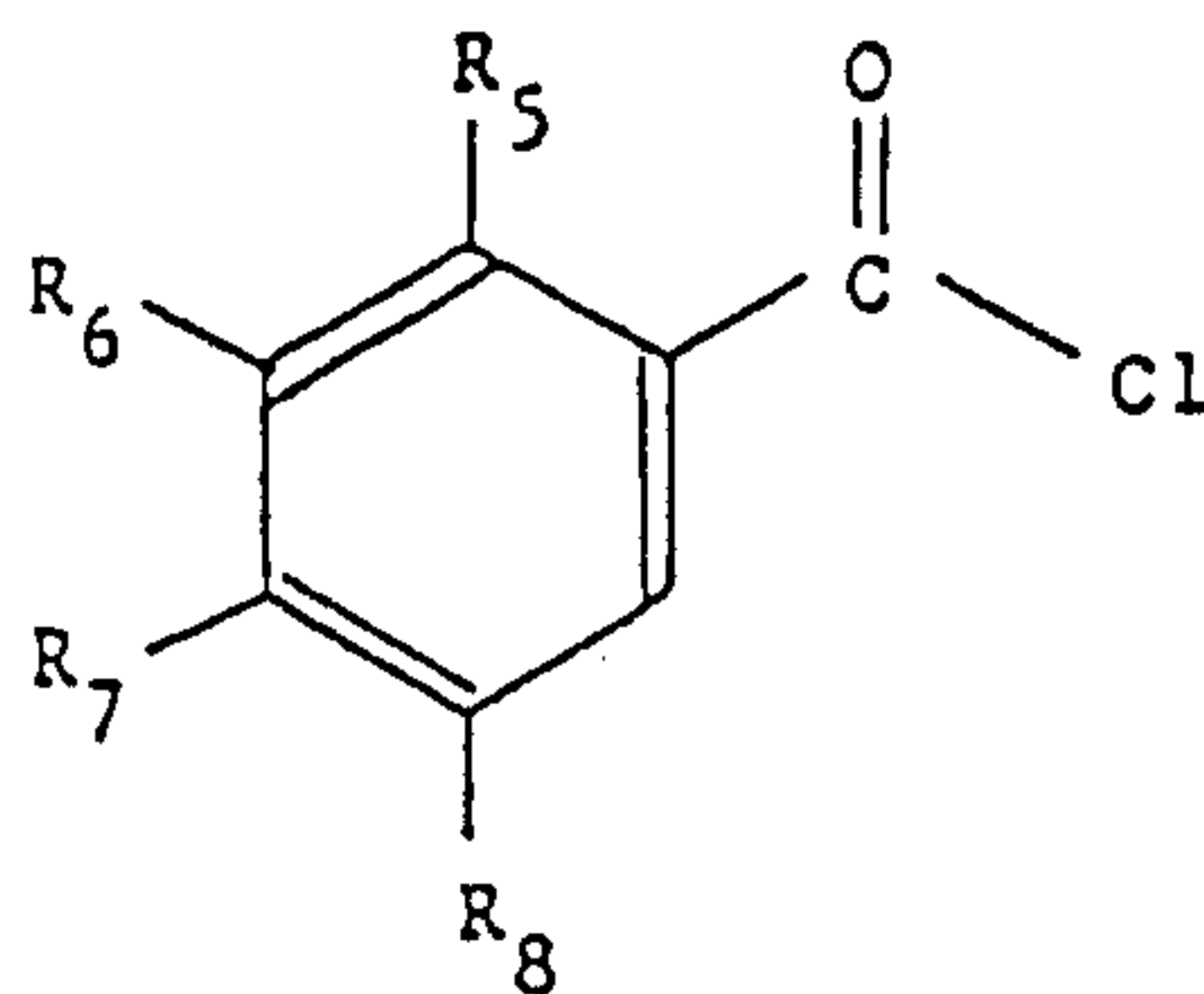


dans laquelle:

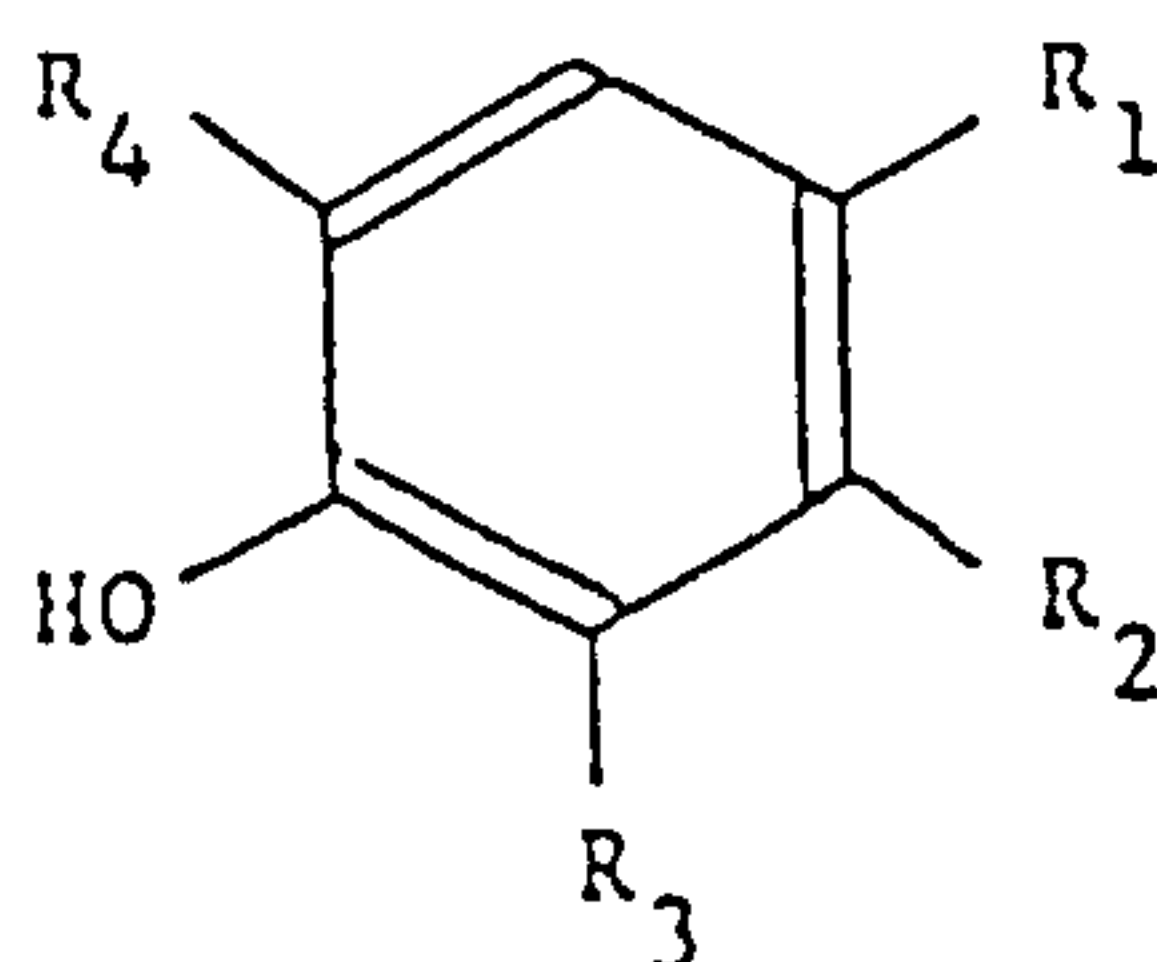
- 10 (i) soit R_3 à R_9 sont tels que définis à la revendication 1, et R_2 représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical OR_9 , un atome de fluor ou le radical $-CF_3$.
- (ii) soit R_2 à R_4 et R_6 à R_9 sont tels que définis à la revendication 1 et R_5 représente un atome de fluor.

15. Procédé de préparation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lesquels $R_1 = H$ ou $-CH_3$, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir, dans un solvant organique, en présence d'une amine tertiaire, ou d'un hydrure alcalin, un chlorure d'acide de

20 formule:



sur un dérivé p-hydroxy benzénique de formule:



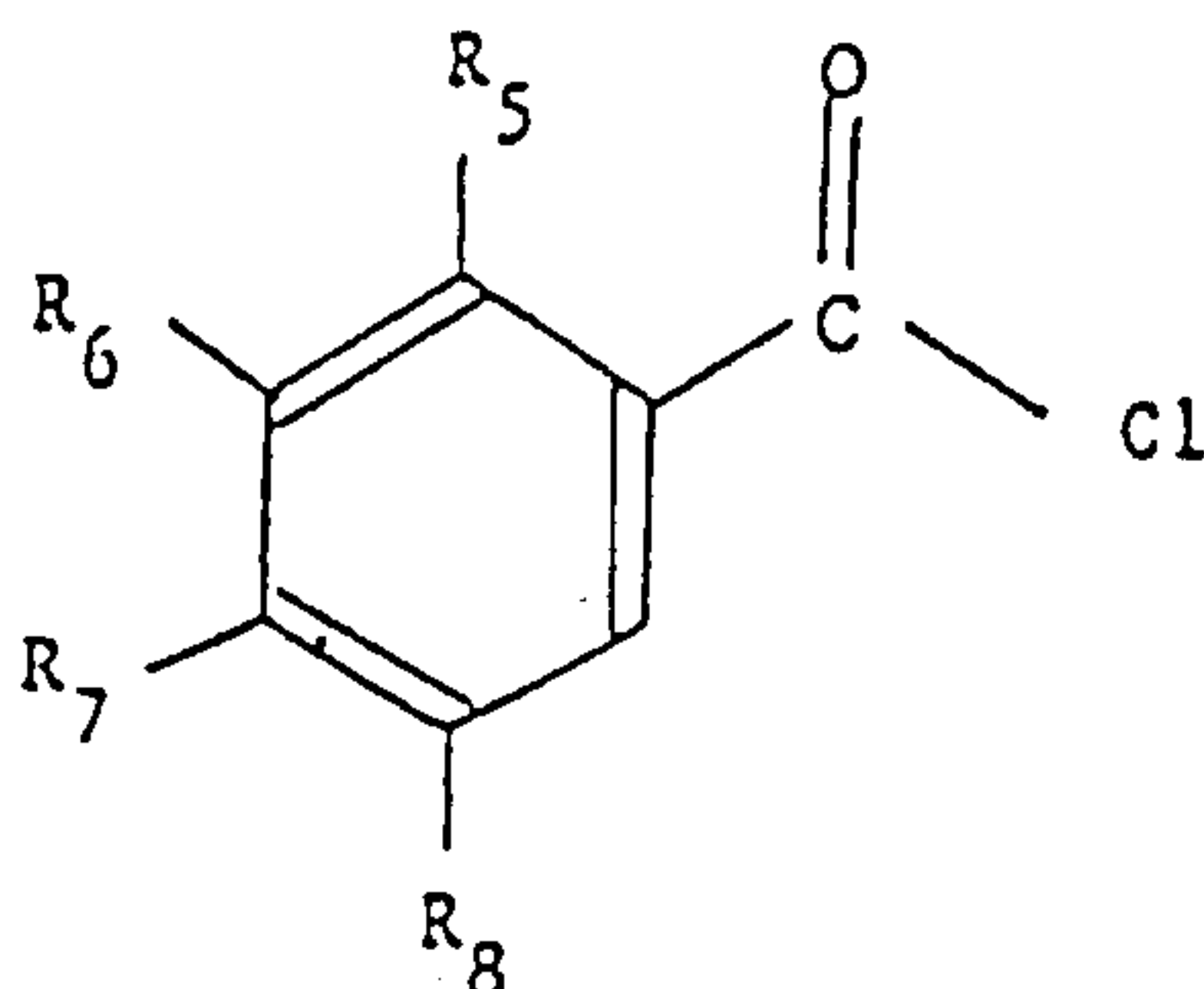
dans lesquelles:

R_1 représente un atome d'hydrogène ou le radical $-CH_3$,
et R_2 à R_8 ont les mêmes significations que celles données à
la revendication 1, la réaction étant conduite à température
ambiante et sous agitation.

16. Procédé de préparation des composés de formule
(I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lesquels

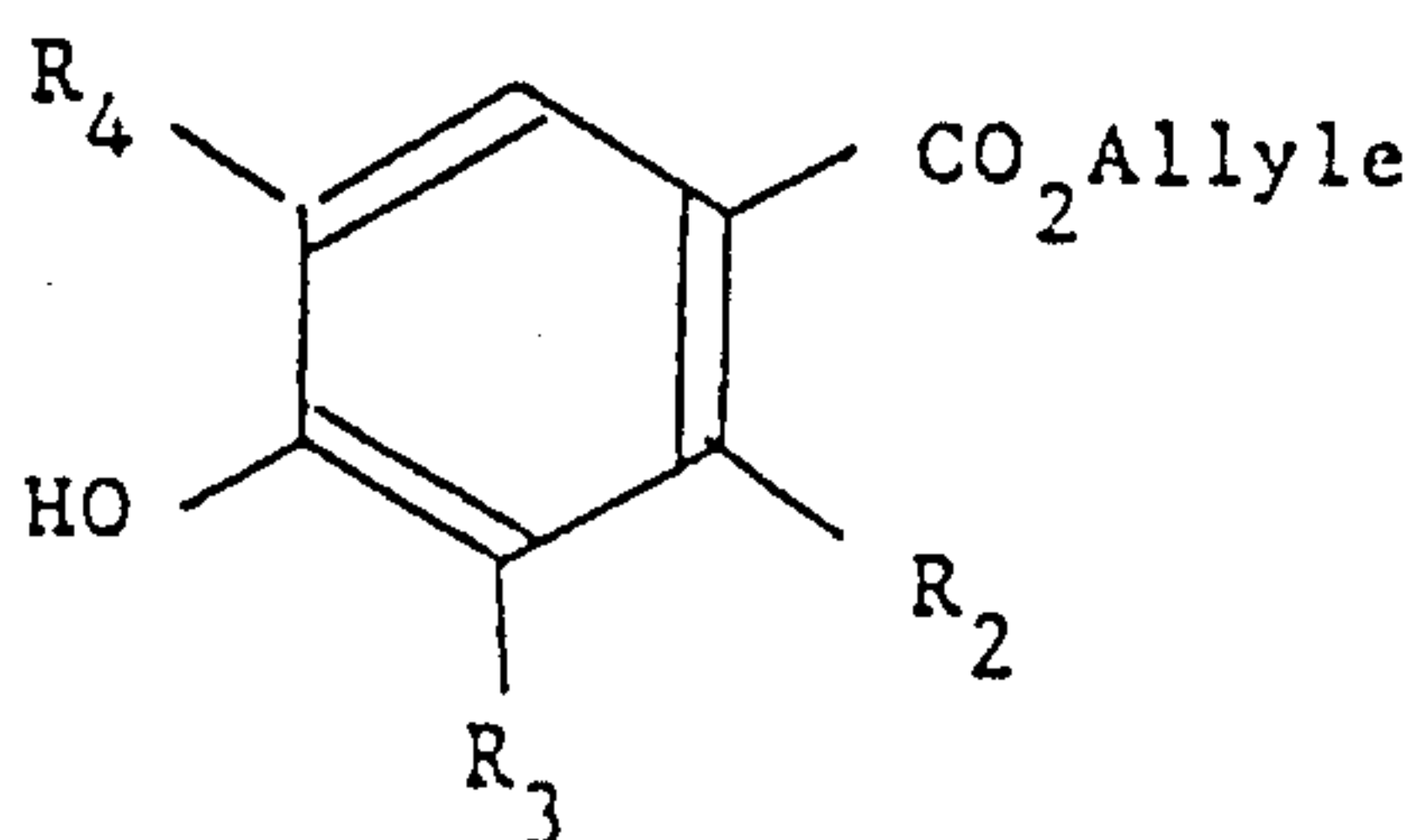
10 $R_1 = -COOR_9$ ou $-CON$ $\begin{matrix} / r' \\ \backslash r'' \end{matrix}$ caractérisé par le fait qu'il consiste

à faire réagir, en présence d'une amine tertiaire, un chlorure
d'acide de formule:



20

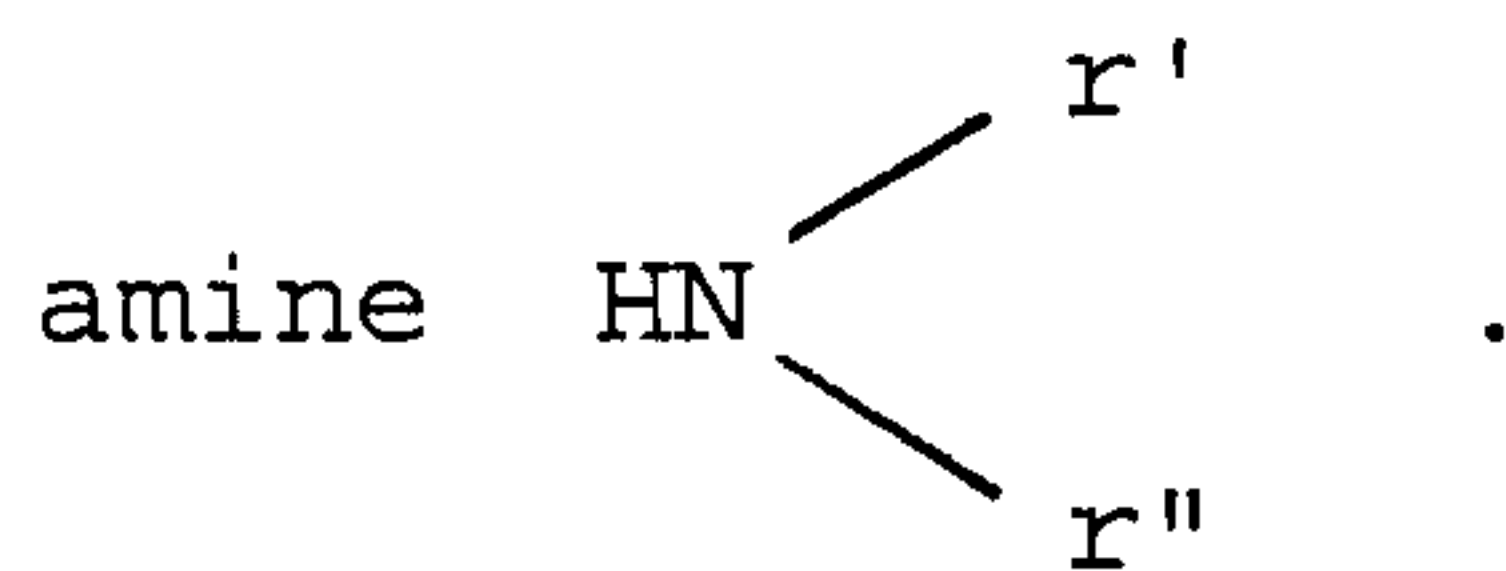
sur un p-hydroxybenzoate d'allyle de formule:



dans lesquelles:

R_2 à R_8 ont les mêmes significations que celles
données à la revendication 1, que l'on transforme l'ester allylique
obtenu en acide correspondant en présence, comme catalyseur, d'un
30 complexe de métaux de transition.

17. Procédé selon la revendication 16, comprenant une étape additionnelle où l'on procède à la formation du chlorure d'acide correspondant et à la transformation subséquente dudit chlorure soit en ester par action d'un alcool (R_9OH) soit en amide par action d'une



18. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,0001 à environ 5% en poids d'un composé de formule (I).

20. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

21. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

22. Composition cosmétique selon la revendication 21, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,001 et 0,1%.

23. Composition cosmétique selon la revendication 22, dans laquelle le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,001 et 0,01% en poids.

