



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

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 307/79, 307/83, 307/86, 307/78, 333/54, 333/52, 209/08, 209/04, A61K 31/34, 31/38, 31/40, 7/42, 7/06, 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/24778 (43) Date de publication internationale: 11 juin 1998 (11.06.98)
--	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02205
(22) Date de dépôt international: 4 décembre 1997 (04.12.97)

(30) Données relatives à la priorité:
 96/14882 4 décembre 1996 (04.12.96) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DIAZ, Philippe [FR/FR]; Le Jardin de Saint-Antoine, 241, route de Saint-Antoine, F-06200 Nice (FR). CHARPENTIER, Bruno [FR/FR]; 252, chemin de la Gorgue, F-06410 Biot (FR).

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

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

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: BENZOFURAN-ACRYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS MODULATORS OF RXRS OR RARS RECEPTORS

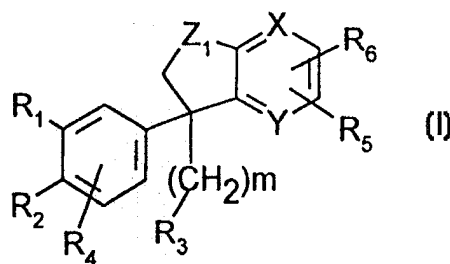
(54) Titre: DERIVES D'ACIDES BENZOFURANNE-ACRYLIQUES ET LEUR UTILISATION COMME MODULATEURS DES RECEPTEURS RXRS OU RARS

(57) Abstract

The invention concerns novel heteroaryl compounds of general formula (I) and their use in pharmaceutical compositions to be used as human or veterinary medicine (in particular for treating dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmologic complaints) or in cosmetic compositions.

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux composés hétéroaryles qui présentent de nouvelles formules générales (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES D'ACIDES BENZOFURANNE-ACRYLIQUES ET LEUR UTILISATION COMME MODULATEURS DES RECEPTEURS RXRS OU RARS

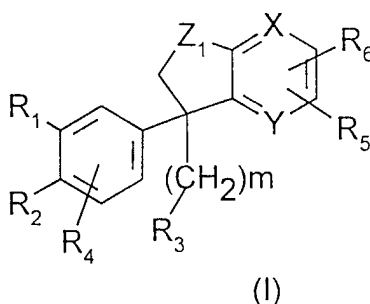
5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

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

15 20 traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

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

25 La présente invention concerne des composés qui peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

35 Z_1 représente un atome ou un radical choisi parmi : O, S et NR' ,

X et Y, identiques ou différents, représentent CH ou N, étant entendu que X et Y ne peuvent être simultanément des atomes d'azote,

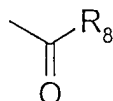
40 R_1 et R_2 pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et /ou éventuellement interrompu par un un radical SO, un radical SO_2 , un atome d'oxygène ou de soufre,

R₃ représente :

(i) un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkényle inférieur, un radical alkynyle inférieur, un radical aryle, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical polyéther, un radical cyano ou un radical -O-R₇,

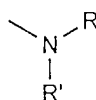
R₇ ayant la signification donnée ci-après,

(ii) un radical de formule :



R₈ ayant la signification donnée ci-après,

ou (iii) un radical de formule :



R et R' ayant la signification donnée ci-après

R₄ représente :

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle inférieur,

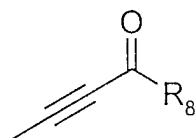
(iii) un atome d'halogène,

(iv) un radical -OR₇,

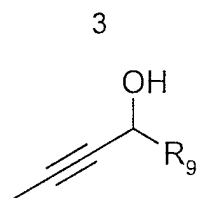
R₇ ayant la signification donnée ci-après,

R₅ représente :

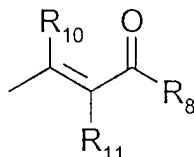
(i) un radical de formule :



(ii) un radical de formule :

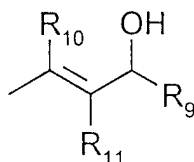


(iii) un radical de formule :



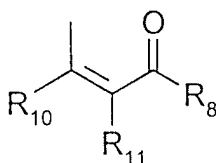
5

(iv) un radical de formule :



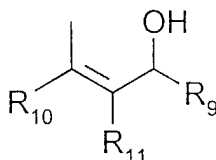
10

(v) un radical de formule :



15

(vi) un radical de formule :



20 après,

R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} ayant les significations données ci-

R_6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur ou le radical $-OR_7$,

25

R_7 ayant la signification donnée ci-après,

R_7 , identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle, un radical aralkyle, éventuellement substitué(s), un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical polyéther ou un radical acyle inférieur,

30

R_8 , identique ou différent, représente :

(a) un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

(b) un radical de formule :



R et R' ayant la signification donnée ci-après,

(c) un radical -OR₁₂

(d) un reste de sucre ou d'acide aminé,

R₉, identique ou différent, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s),

R et R', identiques ou différents, représentent des groupements protecteurs de fonctions amines, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,

m est égal à 0 ou 1,

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

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

Parmi les radicaux alkyle inférieurs, on préfère un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène. On peut plus particulièrement citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

Parmi les radicaux alkényle inférieurs, on préfère un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une ou plusieurs doubles liaisons et de préférence les radicaux allyle ou vinyle.

5

Parmi les radicaux alkynyle inférieurs, on entend un radical ayant de 3 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une à plusieurs triple liaisons. On peut plus particulièrement citer le radical propargyle.

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

Par groupement protecteur de fonction amine, on entend les groupements correspondants décrits dans "Protecting groups in organic synthesis" by T.W. Greene, Ed. by John Wiley and Sons (1981).

15

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

20

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

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

30 Parmi les radicaux aryle, éventuellement substitués, on préfère un radical phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, une fonction hydroxyle ou fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.

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

40 Parmi les restes d'acide aminé, on préfère un reste dérivant par exemple d'au moins un des 20 acides aminés de configuration L ou D constitutifs de protéines de mammifères. Ils sont plus particulièrement choisis parmi les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

Parmi les restes de sucre, on préfère un reste dérivant par exemple du glucose, du galactose, du mannose ou de l'acide glucuronique.

45

Parmi les hétérocycles, on préfère un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono- ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Lorsque les radicaux R₄ et R₆ représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore. Il en est de même pour les radicaux définis ci-dessus substitués par un ou des atomes d'halogène.

5

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

10

3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle,

acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique,

15

acide [3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-propynoïque.

(+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

20

acide (+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

(-)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-

25

dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

acide (-)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

30

3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

acide 3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

35

3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

acide 3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

- 5 acide 3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

10

acide 3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

15

3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylate d'éthyle.

acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylique.

20

3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

25

acide 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

(E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoate de méthyle

30

(Z)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoate de méthyle.

acide (E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoïque

3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-
5 benzo[*b*]thiophen-5-yl]-acrylate d'éthyle.

acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-5-yl]-acrylique.

10 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

15 *N*-(4-hydroxy-phenyl)-3-[7-méthoxy-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylamide.

20 acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-acrylique.

3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-acrylate de méthyle.

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

30 - R₁ et R₂ , pris ensemble, forment un cycle aromatique tel que décrit ci-dessus,

- R₃ est un hydrogène, un radical alkényle inférieur, un radical alkyle inférieur ou un radical -OR₇

35 - R₄ est un hydrogène,

- R₅ est un radical de formule (i) ou (iii),

- R₆ est un hydrogène,

- R₈ est un radical OR₁₂,
- X et Y représentent CH,
- Z₁ est un atome d'oxygène ou de soufre.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés à la figure 1.

Ainsi les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus (figure 1) à partir de la cétone (II), par halogénéation, par exemple au moyen d'un agent de bromation tel que le brome. Le composé (III) obtenu est ensuite couplé avec le composé (IV), en présence de base telle que le carbonate de potassium ou l'hydruide de sodium. Le dérivé couplé (V) est soumis à l'action d'une phosphine ou d'un phosphonate en présence d'une base pour conduire au composé (VI). Le composé (VI) est cyclisé par action d'un catalyseur métallique comme le diacétate de palladium, en présence d'un donneur d'hydruide comme l'acide formique ou d'un nucléophile comme le vinyl tributyl étain ou l'acétate de lithium et si nécessaire d'une base. L'adjonction de sels ou de zéolites d'argent comme Ag₃PO₄ et de phosphines chirales comme le Binap permet d'obtenir un seul des énantiomères.

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

Par exemple, on peut procéder aux modifications fonctionnelles sur le groupe R₅ comme indiqué ci-dessous:

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

Lorsque R₃ représente le radical -COOH, les composés sont préférentiellement préparés en protégeant R₃ par un groupe protecteur de type allylique, benzylique ou tert-butylique.

Le passage à la forme libre peut être effectué :

- 5 - dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire.
- dans le cas d'un groupe protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène, au moyen d'un catalyseur tel le palladium sur charbon.
- 10 - dans le cas d'un groupe protecteur tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilane.

15 Lorsque R₅ représente une fonction alcool les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés aldéhydiques correspondants par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol), ou par couplage du dérivé halogéné correspondant avec un dérivé de l'alcool 3-(tributylétain)allylique.

20 Lorsque R₅ représente une fonction aldéhyde, les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés alcools par oxydation en présence d'oxyde de manganèse, de pyridinium dichromate ou du réactif de Swern.

25 Lorsque R₅ représente une fonction amide les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés carboxyliques correspondants par réaction avec des amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques soit par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide ou en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de carbonyldiimidazole.

Certains de ces composés se lient aux récepteurs RXRs, les uns possédant une activité agoniste, les autres une activité antagoniste.

30 Les propriétés de binding et de transactivation comme agoniste aux récepteurs RXRs sont déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme par exemple : MARTIN. B et al, Skin Pharmacol., 1992, **5**, 57-65 ; CAVEY. M. T. et al, Anal. Biochem., 1990, **186**, 19-23 ; LEVIN et al, Nature 1992, **355**, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, **90**, 30-4 ; ALLENBY et al, J. Biol. Chem., 1994, **269**, 16689-95.

40 L'activité agoniste RXRs est aussi déterminée par le test tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens/thyroïdiens autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs tel qu'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur cette même partie de la peau du mammifère avant, pendant ou après l'étape (i) une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs, (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule

agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être augmentée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule agoniste des récepteurs RXRs.

- 5 L'activité antagoniste RXR α est évaluée dans le test de transactivation par détermination de la dose (IC₅₀) qui inhibe de 50% l'activité transactivatrice d'un agoniste sélectif RXR α : l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)nicotinique (CD 2809) selon le protocole suivant :

- 10 Les cellules Hela sont co-transfectées avec un vecteur d'expression codant pour RXR α (p565-RXR α) et un plasmide rapporteur contenant l'élément de réponse 1/2 CRBP II cloné en amont du promoteur hétérologue de la thymidine kinase et du gène rapporteur de la chloramphénicolm-acétyl-transférase (CAT). Dix-huit heures après co-transfection les cellules sont traitées avec une concentration fixe du CD 2809 et des concentrations croissantes de la molécule à évaluer. Après vingt-quatre heures de traitement le dosage de l'activité CAT est effectué par ELISA. La concentration fixe de CD2809 utilisée est 5 10⁻⁸M et correspond à son EC₅₀.

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

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

- 30 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
35 traiter les acnées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnées nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

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

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

peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

- 5 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 10 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
- 15 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,
- 20 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,
- 25 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,
- 30 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,
- 35 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,
- 40 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
- 45 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,
- 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose,
- 17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

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

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

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

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

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

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

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

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

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

5

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

10

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

15

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

20

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

30

35

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

40

45

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la

néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétokonazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,5-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

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

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

A. EXEMPLES DE COMPOSES

EXEMPLE 1:

3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

(a) acide 3-iodo-4-hydroxybenzoïque.

On additionne goutte à goutte une solution de perchlorate de sodium à 3,6% à un mélange d'acide 4-hydroxybenzoïque (12,75 g, 0,92 mol), de soude (3,7 g, 0,92 mol), d'iodure de sodium (13,85 g, 0,92 mol) dans le méthanol (350 ml), à 0°C. On laisse agiter deux heures à 0°C. On additionne 100 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%. Après agitation, on acidifie par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 1. On extrait par 600 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée deux fois par 400 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse: 28,76 g. Rendement : 100%. Pf: 157°C

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

(b) 3-iodo-4-hydroxybenzoate de méthyle.

10 On chauffe à reflux une solution d'acide 3-iodo-4-hydroxybenzoïque (28,76 g, 0,11 mol) et d'acide sulfurique (6,6 ml) dans le méthanol (160 ml), pendant 6 h. On ajoute 300 ml d'eau et on alcalinise avec du bicarbonate de soude jusqu'à neutralité. On extrait par de l'éther éthylique (600 ml). La phase organique est lavée deux fois avec 400 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d' éthyle 10 %, CH₂Cl₂ 90 %).

Solide blanc. Masse: 19,1 g, Rendement : 63%. Pf: 133°C

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

25 Une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromoacétonaphtone (9,8 g, 0,032 mol), de 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle (8,8 g, 0,032 mol), et de carbonate de potassium (8,5 g, 0,062 mol) dans la méthyléthylcétone (450 ml), est chauffée à reflux pendant 1 jour. On filtre, puis on concentre à l'évaporateur rotatif le milieu réactionnel. On ajoute 500 ml d'eau et 500 ml d'éther éthylique. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée deux fois par 500 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 10 %, heptane 90 %).

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

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

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

45 On additionne en 8 heures à un mélange de 4-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl) méthyloxy]-3-iodobenzoate de méthyle (7,50 g, 14,8 mmol) et de bromure de méthyltryphénylphosphine (7,30 g, 20,42 mmol) dans le THF (80 ml) une solution de méthylate de sodium à 30 % (2,67 g, 14,83 mmol). On agite 18 h à température ambiante. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On extrait par 90 ml d'éther éthylique et 90 ml d'eau.

Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 90 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 70 %, heptane 30 %).

5

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

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

10

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

15

(e) 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-(3-méthyl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

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

25

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

30

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

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

35

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

40

(f) acide 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylique

On agite 5 jours à température ambiante un mélange de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-(3-méthyl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle (510 mg, 1,35 mmol), de soude (0,33 g, 7,9 mmol), et d'hydroxyde de lithium (0,33 g, 7,9 mmol). On concentre à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

45

On rajoute 10 ml d'eau et 10 ml d'acétate d'éthyle. On acidifie le mélange par une solution d'acide chlorhydrique concentrée jusqu'à pH 1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est lavé à l'heptane.

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

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

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

(g) 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-méthanol

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

Amorphe jaune. Masse: 1,7 g, Rendement : 100%.

RMN δ ppm :

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

^{13}C (CDCl_3): 25,86, 31,39, 31,48, 31,51, 33,55, 33,97, 34,65, 34,75, 49,25, 65,05, 86,02, 109,29, 123,07, 123,45, 123,78, 126,11, 127,26, 133,18, 135,93, 142,38, 142,65, 144,27, 159,00.

(h) 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldéhyde.

Un mélange d'alcool précédemment obtenu (1g, 2,86 mmol), de dichromate de pyridinium 2,15g, 5,7 mmol) dans le dichlorométhane est agité à température

ambiante 3h. Après filtration et concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

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

5

RMN δ ppm:

^1H (CDCl_3): 1,20 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 1,76 (3H, s), 4,57 (d, 1H, $J=8,9$), 4,73 (d, 1H, $J=8,9$), 6,96 (1H Ar, s), 7,00 (1H Ar, s), 7,20 à 7,25 (2H Ar, m), 7,59 (1H Ar, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,74 (1H Ar, dd, $J=8,3\text{ Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$), 9.83 (1H, s).

10

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

15

(i) 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

20

De l'hydruure de sodium à 80% dans l'huile (41 mg, 1,38 mmol), est additionné à un mélange d'aldéhyde précédement obtenu et de triéthylphosphonoacétate (0,27 ml, 1,38 mmol) dans le THF (10ml). Le mélange est agité 4h à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage la phase organique est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

25

Huile. Masse: 330 mg, Rendement : 69%.

RMN δ ppm:

^1H (CDCl_3): 1,18 à 1,33 (15H, m), 1,67 (4H, s), 1,73 (3H, s), 4,22 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 4,49 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 4,63 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,24 (1H, d, 15,8Hz), 6,87 (1H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$), 6,99 (1H Ar, dd, $J=8,3\text{Hz}$, $J=2,3\text{Hz}$), 7,21 à 7,24 (3H Ar, m), 7,36 (1H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,62 (1H Ar, d, $J=15,8\text{Hz}$).

35

^{13}C (CDCl_3): 14,36, 26,34, 31,79, 31,91, 33,99, 34,40, 35,03, 35,14, 49,47, 60,25, 86,93, 110,23, 115,24, 123,79, 124,21, 126,66, 127,83, 129,67, 137,10, 142,32, 143,32, 144,71, 144,86, 161,79, 167,38.

40

EXEMPLE 2:

Acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

45

(a) acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

Un mélange de 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate de méthyle (330mg, 0,79 mmol), d'une solution de soude méthanolique 2N (4ml, 7,9 mmol) dans le THF (3ml) est chauffée 5 heures à 60°C. Le mélange est acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après séchage la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Solide jaune. Masse : 45 mg, Rendement : 58%. Pf: 160°C.

RMN δ ppm:

^1H (CDCl_3): 1,21 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 1,74 (3H, s), 4,50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,64 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 4,63 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,27 (1H, d, $J=15,8\text{Hz}$), 6,88 (1H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$), 6,99 (1H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,21 à 7,24 (3H Ar, m), 7,38 (1H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,69 (1H Ar, d, $J=15,8\text{Hz}$).

^{13}C (CDCl_3): 26,35, 31,78, 31,89, 33,96, 34,38, 35,02, 35,11, 49,43, 86,93, 110,27, 115,05, 123,74, 124,06, 124,16, 126,65, 127,68, 129,92, 137,11, 142,26, 143,31, 144,86, 146,24, 161,98, 172,16.

EXEMPLE 3:

Acide [3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-propynoïque.

a) 5-(2,2dibromovinyl)-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofurane

Du tétrabromométhane (1,22 g, 3,67 mmol) est additionné à un mélange de triphénylphosphine (1,93 g, 7,35 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml), à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante 1h, puis une solution de 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldéhyde (850 mg, 2,45 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml) est additionnée à 0°C. L'agitation est poursuivie 2h à température ambiante, puis la suspension est concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Huile incolore. Masse: 860 mg, Rendement: 70 %.

b) Acide [3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-propynoïque

Une solution de butyllithium 1,6M (2,35 ml, 3,55 mmol) est additionnée à une solution de 5-(2,2-dibromovinyl)-3-Méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofurane (860 mg, 1,71 mmol) dans le THF (20ml) à -78°C. L'agitation est poursuivie 1h à -78°C puis on fait buller du dioxyde de carbone pendant 15mn. La température est laissée remonter à température ambiante. La solution est traitée par de l'acétate d'éthyle et par une solution de chlorure d'ammonium, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange heptane/éther éthylique.

Solide blanc. Masse: 98 mg. F= 125°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,22 à 1,25 (12H, d), 1,66 (4H, s), 1,71 (3H, s), 4,50 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,67 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,64 (1H Ar, d, J=8,5Hz), 6,94 (1H Ar, dd), 7,13 à 7,24 (3H Ar, m), 7,45 (1H Ar, dd).

EXEMPLE 4:

(+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

a) (+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-carboxylate de méthyle.

25

On chauffe à 60°C pendant 4j un mélange de carbonate de calcium (100 mg, 1 mmol), de diacétate de palladium (10 mg, 0,05 mmol), de formiate de sodium (68 mg, 1 mmol), de 3-Iodo-4-[2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl]-1-propényloxy benzoate de méthyle (250 mg, 05 mmol), de (S)-(-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (65 mg, 0,1 mmol), et de zeolite d'argent (Aldrich 36,660-9) dans l'acétonitrile (7 ml). Le milieu réactionnel est filtré sur célite, concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ajoute de l'eau et de

l'éther d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

5 Solide blanc. Masse: 75 mg, Rendement: 40%. $\alpha_D[\text{CHCl}_3]$: +116.

La suite de la synthèse est identique à celle du mélange racémique (exemple 1).

b) (+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-
10 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

$\alpha_D[\text{CHCl}_3]$: +227.

EXEMPLE 5:

15 Acide (+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-
2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

$\alpha_D[\text{CHCl}_3]$: +290.

20

EXEMPLE 6:

(-)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-2,3-
dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

25

a) (-)-3-[3-Méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-
2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-carboxylate de méthyle.

Le protocole opératoire est le même que celui suivi dans l'exemple 4a en
30 employant le (R)-(+)-2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl comme ligand du diacétate de palladium.

$\alpha_D[\text{CHCl}_3]$: -145.

La suite de la synthèse est identique à celle du mélange racémique (exemple 1).

- b) (-)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-
5 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

$\alpha_d[\text{CHCl}_3]$: -238

EXEMPLE 7:

- 10 Acide (-)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-
2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

$\alpha_d[\text{CHCl}_3]$: -306.

15 **EXEMPLE 8:**

3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-
dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

- a) 3-Iodo-4-[2-oxo-2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-
20 yl)-ethoxy]-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1c appliqué au 3-iodo-4-hydroxybenzoate de méthyle et à la 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-bromoacetonaphtone.

- 25 Poudre blanche. Rendement: 1.65 g (86%). F=89°C.

^1H NMR (CDCl_3) d: 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.70 (4H, s), 2.49 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.19 (1H Ar, s), 7.30 (1H Ar, s), 7.37 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7.63 (1H Ar, s), 7.87 (1H Ar, d, J=8 Hz).

- 30 b) 3-Iodo-4-[2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1d appliqué au 3-Iodo-4-[2-oxo-2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethoxy]-benzoate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 3.2 g. Rendement: 40%.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) d: 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.67 (4H, s), 2.29 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.23 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 5.77 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.79 (1H Ar, d, $J=8.7$ Hz), 7.09 (1H Ar, s), 7.13 (1H Ar, s), 7.98 (1H Ar, dd, $J=8.7$ Hz, $J=2.1$ Hz), 8.47 (1H Ar, d, $J=2.1$ Hz).

- 10 c) 3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1e appliqué au 3-Iodo-4-[2-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 1 g. Rendement: 42%.

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) d: 1.24 à 1.28 (12H, m), 1.67 (4H, s), 1.76 (3H, s), 1.92 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 4.81 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 6.85 (1H Ar, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1H Ar, s), 7.32 (1H Ar, s), 7.65 (1H Ar, d, $J=1.8$ Hz), 7.92 (1H Ar, dd, $J=8.4$ Hz, $J=1.8$ Hz).

- 20 ^{13}C NMR (CDCl_3) d: 21.15 (CH_3), 29.52 (CH_3), 31.61 (CH_3 TTNN), 31.71 (CH_3 TTNN), 31.88 (CH_3 TTNN), 31.95 (CH_3 TTNN), 33.72 (C TTNN), 34.07 (C TTNN), 35.14 (CH_2 TTNN), 35.22 (CH_2 TTNN), 49.28 (C), 51.82 (OCH_3), 85.32 (CH_2O), 109.30 (CH Ar), 122.78 (C Ar), 125.14 (CH Ar), 124.36 (CH Ar), 125.96 (CH Ar), 130.77 (CH Ar), 131.12 (CH Ar), 131.56 (C Ar), 133.53 (C Ar), 138.60 (C Ar), 141.86 (C Ar), 143.64 (C Ar), 163.67 (C-O Ar), 167.29 (COO).

d) 3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldéhyde.

30

Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (5,82 ml, 5,82 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à une solution de 3-(5,6,7,8-

tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle (1 g, 2,55 mmol) dans le toluène (30 ml). La solution est agitée 1h à 0°C, puis traitée par une solution de tartrate double de sodium et potassium, filtrée sur celite et reprise dans un mélange d'éther éthylique et d'eau.

- 5 La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Un mélange d'alcool précédemment obtenu (1g, 2,55 mmol), de dichromate de pyridinium (2 g, 5,3 mmol) dans le dichlorométhane est agité à température ambiante 4h. Après filtration et concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à

- 10 40°C, le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile. Masse: 470 mg, Rendement: 51%.

¹H NMR (CDCl₃) d: 1.25 à 1.27 (12H, m), 1.67 (4H, s), 1.78 (3H, s), 1.91 (3H, s), 4.56 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.85 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.95 (1H Ar, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H Ar, s), 7.32 (1H Ar, s), 7.52 (1H Ar, d, J=1.7 Hz), 7.72 (1H Ar, dd, J=8.2 Hz, J=1.7

- 15 Hz), 9,82 (1H, s).

e) 3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

- 20 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

Huile incolore. Masse: 320 mg. Rendement: 79%.

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) d: 1.25 à 1.33 (15H, m), 1.68 (4H, s), 1.76 (3H, s), 1.94 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.49 (1H, d, J=9.1 Hz), 4.78 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.23 (1H, d, J=16 Hz), 6.83 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.02 (1H Ar, s), 7.15 (1H Ar, s), 7.31 (1H Ar, d, J=1.8 Hz), 7.34 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=16 Hz).

EXEMPLE 9:

- 30 Acide 3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

Une solution de 3-[3-Méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle (320 mg, 0,74 mmol), d'eau (40 ul) et d'hydroxyde de sodium (240 mg, 6 mmol) dans le THF est chauffée à reflux 24h. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange

5 AcOEt/eau, acidifié à pH=1 par une solution d'acide chlorhydrique concentrée, et extrait une fois à l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de manésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est cristallisé dans l'heptane.

10 Solide blanc. Masse: 300 mg. Rendement: 100%. Pf: 190°C.

¹H NMR (CDCl₃): 1.24 à 1.27 (12H, m), 1.68 (4H, s), 1.77 (3H, s), 1.95 (3H, s), 4.50 (1H, d, J=9.1 Hz), 4.79 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.22 (1H, d, J=15,9 Hz), 6.85 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.03 (1H Ar, s), 7.17 (1H Ar, s), 7.31 (1H Ar, s), 7.37 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J=15.9 Hz).

15 ¹³C NMR (CDCl₃): 21,1, 29,2, 31,5, 31,7, 31,8, 31,9, 33,6, 33,9, 35,0, 35,1, 49,4, 84,8, 109,8, 115,7, 123,4, 125,0, 127,4, 129,5, 130,6, 133,1, 137,1, 138,7, 141,7, 143,4, 144,5, 161,4, 168,9, 186,4.

EXEMPLE 10:

20 3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

a) 3-Iodo-4-[2-(naphtalen-2-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1c appliqué à

25 la 2-Bromo-1-naphtalen-2-yl-éthanone et au 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle.

Solide beige. Masse: 14,7 g. Rendement: 91%.

¹H NMR (CDCl₃): 3,88 (3H, s), 5,51 (2H, s), 6,77 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,58 à 8,05 (8H Ar, m), 8,48 (1H Ar, d, J=2,05 Hz).

30

b) 3-Iodo-4-[2-(naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1d appliqué au 3-Iodo-4-[2-(naphtalen-2-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzoate de méthyle.

Solide jaune. Masse: 2,9 g. Rendement: 20%.

¹H NMR (CDCl₃): 3,88 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,71 (1H, s), 5,80 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,48 à 7,52 (2H Ar, m), 7,63 (1H Ar, dd, J=1,8 Hz, 8,7 Hz), 7,852 à 7,99 (3H Ar, m), 8,01 (1H Ar, dd, J=8,7 Hz), 8,48 (1H Ar, d, J=2,2 Hz).

c) 3-méthyl-3-naphtalen-2-yl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

10

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1e appliqué au 3-Iodo-4-[2-(naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 1 g. Rendement: 48%.

¹H NMR (CDCl₃): 1,89 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,62 (1H, d, J=8,9 Hz), 4,80 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J=2 Hz, J=8,7 Hz), 7,45 à 7,49 (2H, m), 7,71 à 7,73 (2H, m), 7,78 à 7,82 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J=1,8 Hz, J=8,5 Hz).

d) 3-méthyl-3-naphtalen-2-yl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldéhyde

20

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 8d appliqué au 3-Iodo-4-[2-(naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 770 mg. Rendement: 85%.

¹H NMR (CDCl₃): 1,91 (3H, s), 4,67 (1H, d, J=9 Hz), 4,85 (1H, d, J=9 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J=2 Hz, J=8,7 Hz), 7,46 à 7,50 (3H, m), 7,60 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,74 à 7,82 (4H, m), 8,82 (1H, s).

d) 3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

30

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

Huile incolore. Masse: 320 mg. Rendement: 79%.

¹H NMR (CDCl₃): 1,28 (3H, t, J=7 Hz), 1,88 (3H, s), 4,20 (2H, q, J=7 Hz), 4,59 (1H, d, J=8,9 Hz), 4,76 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,23 (1H, d, J=16 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,21 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,35 à 7,49 (4H, m), 7,61 (1H, d, J=15,9 Hz),
5 7,74 à 7,82 (4H, m).

EXEMPLE 11:

Acide 3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

10

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué au 3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

Huile incolore. Masse: 650 mg. Rendement: 97%. F=160°C.

¹H NMR (CDCl₃): 1,88 (3H, s), 4,59 (1H, d, J=8,9 Hz), 4,76 (1H, d, J=8,9 Hz),
15 6,21 (1H, d, J=15,9 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (1H, s), 7,33 à 7,93 (9H, m).

EXEMPLE 12:

3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

20

a) 4-[2-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2-oxo-ethoxy]-3-iodobenzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1c appliqué à
25 la 5,6,7,8-tétrahydro-8,8-diméthyl-2-bromoacétonaphtone et au 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle.

Solide beige. Masse: 18,7 g. Rendement: 64%. F=120°C

¹H NMR (CDCl₃): 1.31 (6H, s), 1.66 à 1.71 (2H, m), 1.79 à 1.89 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.88 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.71 (1H Ar, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H Ar, d, J=8.0 Hz), 7.69 (1H Ar, dd, J=1.7 Hz, J=8.0 Hz), 7.93 (1H Ar, dd, J=8.8 Hz, J=2.0 Hz), 7.99 (1H Ar, d, J=1.7 Hz), 8.47 (1H Ar, d, J=2.0 Hz).
30

b) 4-[2-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-3-iodo-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1d appliqué
5 au 4-[2-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2-oxo-ethoxy]-3-iodo-benzoate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 11 g. Rendement: 59%.

¹H NMR (CDCl₃): 1.30 (6H, s), 1.65 à 1.69 (2H, m), 1.77 à 1.86 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.55 (1H, s), 5.57 (1H, s), 6.87 (1H
10 Ar, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H Ar, d, J=7.9 Hz), 7.17 (1H Ar, dd, J=7.9 Hz, J=1.8 Hz), 7.40 (1H Ar, d, J=1.8 Hz), 7.99 (1H Ar, dd, J=8.6 Hz, J=2.1 Hz), 8.47 (1H Ar, d, J=2.1 Hz).

c) 3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-
15 benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1e appliqué
au 4-[2-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-3-iodo-benzoate
de méthyle

20 Huile jaune. Masse: 4,2 g. Rendement: 52%.

¹H NMR (CDCl₃): 1.22 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.62 à 1.66 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 à 1.83 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6.3Hz), 3.84 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.89 (1H Ar, d, J=8.5 Hz), 6.9 à 7.00 (2H Ar, m), 7.25 (1H Ar, d, J=1.8 Hz), 7.72 (1H Ar, d, J=1.8 Hz), 7.93 (1H Ar, dd, J=8.4, J=1.9 Hz).

25 ¹³C NMR (CDCl₃) d: 19.61 (CH₂), 26.41 (CH₃), 30.26 (CH₂ TTNN), 31.84 and 31.87 (CH₃ TTNN), 34.00 (C TTNN), 39.25 (CH₂ TTNN), 49.33 (C), 57.76 (OCH₃), 87.19 (CH₂O), 109.62 (CH Ar), 123.20 (C Ar), 123.51 (CH Ar), 124.32 (CH Ar), 126.13 (CH Ar), 129.20 (CH Ar), 131.23 (CH Ar), 134.70 (C Ar), 136.44 (C Ar), 142.92 (C Ar), 145.88 (C Ar), 163.68 (C-O Ar), 166.89 (COO).

30

d) 3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 8d appliqué au 3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

5 Huile incolore. Masse: 1,7 g. Rendement: 93%.

^1H NMR (CDCl_3): 1.21 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.62 à 1.67 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.76 à 1.83 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 4.72 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.91 à 7,01 (3H Ar,m), 7.24 (1H Ar, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H Ar, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.74 (1H Ar, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.82 (1H, s).

10

e) 3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

15

Huile incolore. Masse: 1,97 g. Rendement: 95%.

^1H NMR (CDCl_3): 1.22 à 1.33 (9H, m), 1.62 à 1.67 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.74 à 1.81 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4,21 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.23 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 6.88 (1H Ar, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.96 à 7,01 (2H Ar,m), 7.20 (1H Ar, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H Ar, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61 (1H Ar, d, $J=15.9\text{ Hz}$).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): 14.3, 19.6, 26.3, 30.3, 31.9, 34.0, 39.2, 49.5, 60.3, 87.0, 110.2, 115.2, 123.6, 124.4, 127.9, 129.2, 129.7, 134.8, 137.1, 142.9, 144.7, 145.9, 161.7, 167.4.

25

EXEMPLE 13:

Acide 3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

30

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué 3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

Solide blanc. Masse: 650 mg. Rendement: 97%. F=160°C.

¹H NMR (CDCl₃): 0.98 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.38 à 1.43 (2H, m), 1.51 (3H, s),
1.51 à 1.57 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.38 (1H, d,
J=8.7 Hz), 5.97 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.63 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 6.68 à 6.77 (2H Ar,
m), 6.97 (1H Ar, d, J=1.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=1.7 Hz, J=8.3 Hz), 7.33
(1H Ar, d, J=15.9 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃): 20.1, 26.8, 30.1, 32.3, 34.4, 39.7, 49.9, 87.5, 110.8, 114.7,
124.0, 124.5, 124.8, 127.9, 129.7, 130.6, 135.2, 137.7, 143.2, 146.3, 147.5,
162.6, 173.5.

EXEMPLE 14:

3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-
benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

a) 5,6,7,8-tétrahydro-3-bromo-5,5-diméthyl-2-bromoacétonaphtone

Une solution de bromure de bromoacétyle (24,7 g, 0,28 mol) dans 200 ml de
CH₂Cl₂ est additionnée goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium
(51,5 g, 0,39 mol) dans 100 ml de CH₂Cl₂ à 0°C. Le mélange est agité 1h à 0°C,
puis une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-3-bromo-5,5-diméthyl-2-acétonaphtone
(60 g, 0,25 mol) dans le CH₂Cl₂ (100 ml) est additionnée goutte à goutte.
L'agitation est poursuivie 2h puis le mélange est versé sur de l'eau et de la glace
et extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur
sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide.

Huile grise. Masse: 90 g. Rendement: quantitatif.

¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.63 à 1.68 (2H, m), 1.76 à 1.84 (2H, m), 2.73
(2H, t, J=6 Hz), 3.88 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.72 (1H Ar, d, J=8.6 Hz), 7.24 (1H Ar,
s), 7.53 (1H Ar, s), 7.97 (1H Ar, dd, J=2.0, Hz, J=8.6 Hz), 8.44 (1H Ar, d, J=2.0
Hz).

b) 4-[2-(3-bromo-5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-2-oxo-
ethoxy]-3-iodo-benzoate de méthyle

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1c appliqué à la 5,6,7,8-tétrahydro-3-bromo-5,5-diméthyl-2-bromoacétonaphtone et au 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle.

5 Solide jaune. Masse: 20 g. Rendement: 26%. F=142°C.

¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.63 à 1.68 (2H, m), 1.76 à 1.84 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6 Hz), 3.88 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.72 (1H Ar, d, J=8.6 Hz), 7.24 (1H Ar, s), 7.53 (1H Ar, s), 7.97 (1H Ar, dd, J=2.0, Hz, J=8.6 Hz), 8.44 (1H Ar, d, J=2.0 Hz).

10

c) 4-[2-(3-bromo-5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-3-iodo-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1d appliqué

15 au 4-[2-(3-bromo-5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-2-oxo-ethoxy]-3-iodo-benzoate de méthyle.

Solide jaune. Masse: 5,6 g. Rendement: 32%. F=108°C.

¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.62 à 1.66 (2H, m), 1.77 à 1.81 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6 Hz), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.28 (1H, s), 5.70 (1H, s), 6.87 (1H Ar, d, J=8.7 Hz), 6.98 (1H Ar, s), 7.49 (1H Ar, s), 7.98 (1H Ar, dd, J=2.0 Hz, J=8.7 Hz), 8.45 (1H Ar, d, J=2.0 Hz).

20

d) 3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

25

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1e appliqué au 4-[2-(3-bromo-5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-3-iodo-benzoate de méthyle en doublant les équivalents molaire de tributylamine et d'acide formique.

30 Huile jaune. Masse: 4,2 g. Rendement: 52%.

¹H NMR (CDCl₃): 1.18 (6H, s), 1.55 à 1.59 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.69 à 1.74 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=6 Hz), 3.78 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.61 (1H, d, J=8.8

Hz), 6.88 (1H Ar, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H Ar, s), 7.01 (1H Ar, dd, J=2.2 Hz, J=8.3 Hz), 7.23 à 7.27 (2H Ar, m), 7.74 (1H Ar, d, J=2.2 Hz), 7.93 (1H Ar, dd, J=8.4, J=2.2 Hz).

- 5 e) 3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 8d appliqué au 3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-
10 benzofuran-5-carboxylate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 400 mg. Rendement: 62%.

^1H NMR (CDCl_3): ^1H NMR (CDCl_3): 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.53 à 1.58 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.67 à 1.74 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.48 (1H, d, J=9 Hz), 4.66 (1H, d, J=9 Hz), 6.76 à 6.96 (3H, m), 6.18 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.51 (1H Ar, d, J=1.8 Hz), 7.65 (1H Ar, dd, J=1.8 Hz, J=8.3 Hz), 9.75 (1H, s).
15

f) 3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

- 20 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

Huile incolore. Masse: 400 mg. Rendement: 78%.

^1H NMR (CDCl_3): 1.26 à 1.33 (9H, s), 1.62 à 1.66 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.76 à 1.79 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7 Hz), 4.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.24 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.72 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 6.85 (1H Ar, s), 7.01 (1H Ar, d), 7.20 à 7.27 (2H Ar, m), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=15.9 Hz).
25

30 **EXEMPLE 15:**

Acide 3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué au 3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

5 Solide blanc. Masse: 160 mg. Rendement: 43%. F=142°C.

¹H NMR (CDCl₃): 1.26 (6H, s), 1.62 à 1.66 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.72 à 1.79 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.25 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.88 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H Ar, s), 7.02 (1H Ar, d), 7.25 à 7.28 (2H Ar, m), 7.38 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J=15.9 Hz).

10

EXEMPLE 16:

3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylate d'éthyle.

15 a) Acide 4-Iodo-3-hydroxybenzoïque.

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

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

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

b) 4-Iodo-3-hydroxybenzoate de méthyle.

30

On chauffe à reflux une solution d'acide 4-iodo 3-hydroxybenzoïque (2,71 g, 10 mmol) et d'acide sulfurique (0,7 ml) dans le méthanol (17 ml), pendant 6 h. On

ajoute 20 ml d'eau et on alcalinise avec du bicarbonate de soude jusqu'à neutralité. On extrait par de l'éther éthylique (60 ml). La phase organique est lavée par deux fois 30 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d' éthyle 50 %, heptane 50 %).

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

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

c) 4-Iodo-3-[2-oxo-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)-éthoxy]-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1c appliqué à la 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromoacétonaphtone et au 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle.

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

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

d) 4-Iodo-3-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1d appliqué au 4-Iodo-3-[2-oxo-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-yl)-éthoxy]-benzoate de méthyle. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 60 %, heptane 40 %).

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

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

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 31,34, 31,44, 33,71, 33,88, 34,55, 34,69, 51,86, 70,47, 92,84, 112,25, 113,66, 123,01, 123,06, 123,89, 131,08, 135,05, 139,12, 142,01, 144,53, 156,85, 166,05.

- 5 e) 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1e appliqué au 4-Iodo-3-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzoate de méthyle.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH_2Cl_2 60% heptane 40 %)

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

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

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

- f) 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-carbaldehyde.

25 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 8d appliqué au 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylate de méthyle.

Huile incolore. Masse: 1,25 g, Rendement: 90%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,20 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,26 (6H, s), 1,66 (4H, s), 1,75 (3H, s), 4,51 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 4,66 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J=2,1$ Hz, $J=8,3$ Hz), 7,16 à 7,25 (3H Ar, m), 7,36 (1 H Ar, d, $J=1,3$ Hz), 7,44 (1H Ar, dd, $J=1,3$ Hz, $J=7,6$ Hz).

g) 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylate d'éthyle.

- 5 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-carbaldehyde.

Huile incolore. Masse: 1,4 g. Rendement: 94%.

- 10 RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,21 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,26 (6H, s), 1,34 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,66 (4H, s), 1,73 (3H, s), 4,26 (2H, t, J=7,1 Hz), 4,47 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,39 (1H, d, J=16 Hz), 6,98 à 7,06 (4H Ar, m), 7,19 à 7,25 (2H Ar, m), 7,66 (1H, d, J=16 Hz) 9,95 (1H, s).

EXEMPLE 17:

- 15 Acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylique.

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylate d'éthyle.

Solide blanc. Masse: 1,05 g. Rendement: 80%. F=190°C.

- 20 RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,22 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,26 (6H, s), 1,66 (4H, s), 1,73 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,62 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,42 (1H, d, J=16 Hz), 6,98 à 7,09 (4H Ar, m), 7,20 à 7,25 (2H Ar, m), 7,78 (1H, d, J=16 Hz).

EXEMPLE 18:

3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

- 30 a) 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-carboxylate de méthyle

On chauffe à 70°C pendant 8j un mélange, de diacétate de palladium (345 mg, 0,46 mmol), de tributylvinyl étain (1,3 ml, 4,56 mmol), de tributylamine (675 ul, 4,56 mmol) et de 3-Iodo-4-[2-[5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl]-1-propényloxy benzoate de méthyle (2,3 g, 4,56 mmol) dans l'acétonitrile (50 ml) en rajoutant du tributyl vinyl étain (0,8ml) toutes les 24 h. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, traité par de l'eau et de l'éther d'éthylque. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois par 40 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

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

Huile incolore. Masse: 1,13g. Rendement 61%.

- RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,22 à 1,26 (12H, m), 1,69 (4H, s), 2,88 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,63 (1H, d, J=9 Hz), 4,69 (1H, d, J=9 Hz), 5,03 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=5,4), 5,58 (1H, m), 6,84 à 6,90 (2H Ar, m), 7,20 à 7,24 (2H Ar, m), 7,91 (1H Ar, d, J=1,9Hz), 7,93 (1H Ar, dd, J=1,8Hz, J=8,3Hz).

b) 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-carbaldéhyde

20

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 8d appliqué au 3-[3-Allyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-carboxylate de méthyle. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt 10% heptane 90 %).

- 25 Huile incolore. Masse: 670 mg, Rendement: 39%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,22 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 2,88 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,68 (1H, d, J=9,1 Hz), 4,73 (1H, d, J=9,1 Hz), 5,04 (1H, s), 5,08 (1H, s), 5,57 (1H, m), 6,93 à 7,01 (2H Ar, m), 7,21 à 7,25 (2H Ar, m), 7,64 (1H Ar, d, J=1,7Hz), 7,25 (1H Ar, dd, J=1,8Hz, J=8,3Hz), 9,87 (1H, s).

30

c) 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyl

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-carbaldéhyde. Le produit est purifié par chromatographie flash
5 sur colonne de silice (AcOEt 80% heptane 80 %)

Huile incolore. Masse: 790 mg, Rendement: 99%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,18 à 1,34 (15H, m), 1,67 (4H, s), 2,86 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,23 (2H, q, J=7 Hz), 4,58 (1H, d, J=9 Hz), 4,64 (1H, d, J=9 Hz), 5,03 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=3 Hz), 5,80 (1H, m), 6,25 (1H, d, 15,9Hz), 6,85 (1H Ar, d, J=8,3Hz), 7,00 (1H Ar, dd, J=2Hz, J=8,3Hz), 7,21 à 7,27 (3H Ar, m), 7,37 (1H Ar, dd, J=1,8Hz, J=8,3Hz), 7,67 (1H Ar, d, J=15,8Hz).

10

EXEMPLE 19:

Acide 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-
15 dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

Une solution de 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-

benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle (790 mg, 1,78 mmol) et d'hydroxyde de sodium (720 mg, 17,8 mmol) dans le THF (20 ml) est chauffée 24h. à reflux. Le mélange
20 est traité à l'eau et à l'acétate d'éthyle, acidifié par une solution d'acide chlorhydrique concentrée jusqu'à pH 1. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est lavé à l'heptane.

25 Solide blanc. Masse: 596 mg, Rendement: 80%. F=170°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,23 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 2,87 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,60 (1H, d, J=9 Hz), 4,66 (1H, d, J=9 Hz), 5,04 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=3 Hz), 5,58 (1H, m), 6,25 (1H, d, 15,8Hz), 6,87 (1H Ar, d, J=8,3Hz), 7,00 (1H Ar, d, J=8,3Hz), 7,22 à 7,29 (3H Ar, m), 7,40 (1H Ar, d, J=8,3Hz), 7,73 (1H, d, J=15,8Hz).

30

EXEMPLE 20:

(E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énaote de méthyle

- a) 1-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-éthanone

Une solution de méthyllithium 1,6M dans l'éther éthylique (3,4 ml, 5,4 mmol) est additionnée à une solution d'acide 3-Méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-

- 10 benzofuran-5-carboxylique (exemple 2) (900 mg, 4,47 mmol) dans le THF (50ml) à -20°C. Le mélange est agité 4 h à -20°C puis est coulé sur de l'acétate d'éthyle et une solution d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

- 15 Huile incolore. Masse: 880 mg, Rendement: 98%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,21 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,26 (6H, s), 1,66 (4H, s), 1,75 (3H, s), 2,53 (3H, s), 4,53 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,68 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H Ar, d, J=8,3 Hz), 6,98 (1H Ar, dd, J=8,3 Hz, J=2 Hz), 7,20 à 7,25 (2H Ar, m), 7,69 (1H Ar, d, J=1,8 Hz), 7,86 (1H Ar, dd, J=8,3 Hz, J=2 Hz).

- 20 RMN ¹³C (CDCl₃, 250 Mhz): 26,5, 31,8, 31,9, 34,0, 35,0, 35,1, 49,25, 87,3, 109,6, 123,8, 124,2, 125,0, 126,7, 130,6, 131,2, 136,8, 142,2, 143,4, 144,9, 163,9, 196,7.

- b) (E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énaote de méthyle.

- Une solution de BuLi dans l'hexane 2,5 M (1,74, 4,3 mmol) est additionnée goutte à goutte à une solution de diisopropylamine (639 ul, 4,6 mmol), dans le THF (10ml) à -0°C. Le mélange est agité 15 mn à -0°C, puis le méthyl (triméthylsilyl)acétate (850 ul, 5,2 mmol) est additionné à -78°C. Le mélange est agité 15 mn à -78°C puis une solution de 1-[3-Méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-éthanone (880

mg, 2,43 mmol) dans le THF (5 ml) est additionné à -78°C. Le milieu réactionnel est agité 1 h. à -78°C puis traité par de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. Après décantation la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt 3%, heptane 97%).

Huile incolore. Masse: 460 mg, Rendement: 44%.

RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): 1,17 (6H, s), 1,20 (6H, s), 1,60 (4H, s), 1,71 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,64 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=8,9 Hz), 4,63 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,12 (1H, s), 6,89 (1H Ar, d, J=9,2 Hz), 7,01 (1H Ar, dd), 7,20 à 7,26 (2H Ar, m), 7,43 à 7,46 (2H Ar, m).

EXEMPLE 21:

(Z)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-enoate de méthyle.

L'isomère (Z) est séparé de l'isomère (E) lors de la chromatographie flash sur colonne de silice (AcOEt 3%, heptane 97%).

Huile incolore. Masse: 130 mg, Rendement: 12%.

RMN ¹H (DMSO, 250 MHz): 1,16 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,20 (6H, s), 1,60 (4H, s), 1,67 (3H, s), 2,14 (3H, d, J=1,2 Hz), 3,41 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,59 (1H, d, J=8,8 Hz), 5,88 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,82 (1H Ar, d, J=8,1 Hz), 7,00 à 7,10 (3H Ar, m), 7,18 (1H Ar, d, J=2,1 Hz), 7,24 (1H Ar, d, J=8,3 Hz).

EXEMPLE 22:

Acide (E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoïque

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué au (E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoate de méthyle.

Solide blanc. Masse: 370 mg. Rendement: 88%. F=110°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 1,21 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,26 (6H, s), 1,67 (4H, s), 1,74 (3H, s), 2,56 (3H, d, $J=1\text{Hz}$), 4,48 (1H, d, $J=8,7\text{ Hz}$), 4,60 (1H, d, $J=8,7\text{ Hz}$), 6,10 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 6,87 (1H Ar, d, $J=8,4\text{ Hz}$), 7,00 (1H Ar, dd, $J=2,1\text{ Hz}$, $J=8,3\text{ Hz}$), 7,20 à 7,22 (2H Ar, m), 7,39 (1H Ar, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=7,5\text{ Hz}$).

- 5 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 Mhz): 18,0, 26,1, 31,5, 31,6, 33,7, 34,1, 34,7, 34,8, 49,4, 86,6, 109,5, 113,8, 122,3, 123,5, 124,0, 126,4, 127,0, 134,5, 136,2, 142,1, 143,0, 144,6, 158,2, 160,9, 171,7.

EXEMPLE 23

- 10 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-5-yl]-acrylate d'éthyle.

a) 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle.

- 15 Une solution d'acide 4-hydroxy-3-nitrobenzoïque (10 g, 54,6 mmol) et d'acide sulfurique concentré (1,8 ml) dans le méthanol (90 ml) est chauffée à reflux pendant 8 h. Le milieu réactionnel est traité par une solution de bicarbonate de soude. Après extraction à l'éther éthylique. La phase organique est lavée par deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur
- 20 rotatif sous vide à 40°C.

Solide jaune. Masse: 10,8 g, Rendement: 100%. $F=74^\circ\text{C}$.

b) 4-Diméthylthiocarbamoyloxy-3-nitrobenzoate de méthyle.

- 25 Du NaH à 80% (1,98g, 65,52 mmol) est additionné à une solution 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle (10,5g, 53,25 mmol) dans le DMF (50ml) à 0°C. L'agitation est poursuivie pendant 30 mn puis une solution de chlorure de diméthylthiocarbamoyle (8,56g, 69,2 mmol) dans le DMF (50 ml) est additionnée goutte à goutte à 0°C. Le mélange est agité 24h à température ambiante, traité
- 30 par une solution aqueuse de NH_4Cl et de l'éther éthylique. La phase organique est lavée par deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à

l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 30 %, heptane 70 %).

Solide blanc. Masse: 10,6 g, Rendement: 70%. F=99°C.

5 c) 4-Diméthylcarbamoylsulfanyl-3-nitrobenzoate de méthyle.

Le 4-Diméthylthiocarbamoyloxy-3-nitrobenzoate de méthyle (10,6g, 37,3 mmol) est chauffé à 180°C pendant 15 mn.

Solide jaune. Masse: 10,6 g, Rendement: 100%. F=79°C.

10

d) 3-amino-4-diméthylcarbamoylsulfanyl-benzoate de méthyle.

Une solution d'acide chlorhydrique concentrée est additionnée goutte à goutte à 0°C sur un mélange de fer (12,7 g) et de 4-Diméthylthiocarbamoyloxy-3-nitrobenzoate de méthyle (10,6g, 37,3 mmol) dans l'éthanol à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante 5h, puis traité par une solution de bicarbonate de soude. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est lavée par deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 50 %, heptane 50 %).

20

Solide jaune. Masse: 7,1 g, Rendement: 75%. F=135°C.

e) 4-diméthylcarbamoylsulfanyl-3-iodo-benzoate de méthyle.

25 Une solution de 3-Amino-4-diméthylcarbamoylsulfanylbenzoate de méthyle (5,98 g, 23,5 mmol) d'isopentyl nitrite (16,2 ml) dans le diiodométhane (138 ml) est chauffé à 70°C pendant 2h. Le diiodométhane est distillé à 10-1 Atm.; puis le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 90 %, heptane 10 %).

30

Solide jaune. Masse: 3,45 g, Rendement: 43%. F=72°C.

f) 3-Iodo-4-mercaptobenzoate de méthyle.

Un mélange de 4-diméthylcarbamoylsulfanyl-3-iodobenzoate de méthyle (3,9g, 16,6 mmol), de carbonate de potassium (2g,) dans le méthanol est agité 12 h à température ambiante. Le mélange est traité par une solution d'acide chlorhydrique concentré qsp pH=1. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est lavée par deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide jaune. Masse: 2,7 g, Rendement: 100%. F=52°C.

- 10 g) 2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-acrylate de méthyle.

Du NaH à 75% (45 mg, 1,4 mmol) est additionné à une solution d'acide 2-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-acrylique (300 mg, 1,16 mmol) {Synthèse décrite dans le brevet WO 9206948} dans le DMF (10ml). L'agitation est poursuivie pendant 1 h. à température ambiante, puis du iodomethane (87 ul, 1,4 mmol) est additionnée goutte à goutte. Le mélange est agité 1h. à température ambiante, traité par de l'eau et de l'éther éthylique. La phase organique est lavée par deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 %, heptane 80 %).

Solide jaune. Masse: 45 mg, Rendement: 95%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,28 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,82 (3H, s), 5,87 (1H, d, J=1,3 Hz), 6,30 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,21 (1H Ar, dd, J=2 Hz, J=8 Hz), 7,29 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7,35 (1H Ar, d, J=2 Hz).

- h) 2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-prop-2-en-1-ol

30 Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (2,78 ml, 2,78 mmol) est additionnée à 78°C, goutte à goutte à une solution de 2-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-acrylate de méthyle (310 mg, 1,14

mmol) dans le dichloromethane (3 ml). La solution est agitée 1h à 0°C, puis traité par une solution de tartrate double de sodium et filtré sur silice.

Huile incolore. Rendement: 65%.

RMN ¹H (CDCL₃, 250 MHz): 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,77 (4H, s), 4,53 (2H, d, J=5,4Hz), 5,29 (1H, s), 5,43 (1H, s), 7,21 (1H Ar, dd, J=1,9Hz, J=8,2Hz), 7,29 (1H Ar, d, J=8,2Hz), 7,38 (1H Ar, d, J=1,9Hz).

i) 6-(1-bromométhyl-vinyl)-1,1,4,4-tetraméthyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalene

10 Du tétrabromométhane (1,21 g, 3,8 mmol) est additionné à un mélange de triphénylphosphine (970 mg, 3,8 mmol) dans l'éther éthylique (20 ml). Une solution de 2-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-prop-2-en-1-ol (300 mg, 1,2 mmol) dans l'éther éthylique (2 ml) est additionnée. L'agitation est poursuivie 24h, puis le milieu réactionnel est traité par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide. L'huile obtenue est reprise dans l'heptane et filtrée sur silice. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide.

Huile jaune. Rendement: quantitatif.

RMN ¹H (CDCL₃, 250 MHz): 1,28 (6H, s), 1,31 (6H, s), 1,78 (4H, s), 4,37 (2H, s), 5,44 (1H, s), 5,55 (1H, s), 7,23 à 7,28 (2H Ar, m), 7,44 (1H Ar, s).

j) 3-Iodo-4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allylsulfanyl]-benzoate de méthyle.

25 Du NaH à 75% (115 mg, 3,58 mmol) est additionné à une solution de 3-Iodo-4-mercapto-benzoate de méthyle (531 mg, 3,25 mmol) dans le DMF (20ml) à 0°C. L'agitation est poursuivie pendant 20 mn à température ambiante, puis une solution de 6-(1-bromométhyl-vinyl)-1,1,4,4-tetraméthyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalene (1 g, 3,25 mmol) dans le DMF (5 ml) est additionnée goutte à goutte. Le mélange est agité 2h à température ambiante, traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et d'éther éthylique. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif

sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 50% heptane 50 %).

Solide blanc. Masse: 680 mg, Rendement: 54%. F=142°C.

RMN ¹H (CDCL₃, 250 MHz): 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,89 (3H, s),
5 4,02 (2H, s), 5,37 (1H, s), 5,51 (1H, s), 7,18 (1H Ar, d, J=8,3Hz), 7,21 à 7,31 (2H
Ar, m), 7,39 (1H Ar, d, J=1,7 Hz), 7,91 (1H Ar, dd, J=8,3 Hz, J=1,7 Hz), 8,43 (1H
Ar, d, J=1,7 Hz).

RMN ¹³C (CDCL₃, 250 MHz): 32,1, 32,2, 34,5, 34,7, 35,3, 35,4, 38,9, 52,6, 97,5,
115,9, 123,6, 124,5, 126,2, 127,0, 128,2, 129,7, 136,8, 140,5, 141,8, 145,3,
10 145,4, 148,7, 165,8.

k) 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophene-5-carboxylate de méthyle.

15 On chauffe à 80°C pendant 4 h un mélange de tributylamine (881 ul, 3,7 mmol), de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (367 mg, 0,32 mmol), d'acide formique (63 ul, 1,7 mmol) et de 3-Iodo-4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allylsulfanyl]-benzoate de méthyle (655 mg, 1,7 mmol) dans l'acétonitrile (25 ml). Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif
20 sous vide à 40°C traité par de l'eau et de l'éther d'éthylque. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

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

25 Huile incolore. Masse: 121 mg, Rendement: 19%.

RMN ¹H (CDCL₃, 250 MHz): 1,19 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,26 (6H, s), 1,66 (4H, s), 1,76 (3H, s), 3,39 (1H, d, J=11 Hz), 3,64 (1H, d, J=11 Hz), 3,84 (3H, s), 6,98 (1H
Ar, dd, J=2 Hz, J=8,4 Hz), 7,19 à 7,24 (2H Ar, m), 7,29 (1H Ar, d, J=8,1 Hz), 7,55 (1H Ar, d, J=1,6 Hz), 7,85 (1H Ar, dd, J=1,7, J=8,1 Hz).

30 RMN ¹³C (CDCL₃, 250 MHz): 26,38, 32,3, 32,4, 34,40, 34,8, 35,5, 35,6, 49,7, 52,3, 55,2, 122,4, 124,4, 125,1, 126,6, 126,9, 127,0, 129,7, 143,1, 143,8, 145,1, 148,4, 148,6, 167,4.

l) 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophene-5-méthanol.

- 5 Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène (0,67 ml, 0,67 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à une solution de 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophene-5-carboxylate de méthyle (121 mg, 0,31 mmol) dans le toluène (5 ml). La solution est agitée 2h à 0°C, puis traité par une solution de
10 tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.
Huile incolore. Masse: 120 mg, Rendement: quantitatif.

- 15 m) 3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophene-5-carbaldehyde.

Un mélange d'alcool précédement obtenu (120 mg, 0,31 mmol), d'oxyde de manganèse (IV) (270 mg, 3,1 mmol) dans le dichlorométhane (5 ml) est agité à
20 température ambiante 3h. L'oxyde de manganèse est éliminé par filtration sur silice. Le produit est obtenu par concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Solide blanc. Masse:100 mg, Rendement: 88%. F=143°C.

- RMN ¹H (CDCL₃, 250 MHz): 1,11 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,20 (6H, s), 1,60 (4H, s),
25 1,79 (3H, s), 3,32 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,63 (1H, d, J=11,3 Hz), 6,93 (1H Ar, dd, J=2,2 Hz, J=8,2 Hz), 7,14 à 7,18 (2H Ar, m), 7,28 (1H, d, J=1,5Hz), 7,31 (1H Ar, d, J=8 Hz), 7,59 (1H Ar, dd, J=1,5, J=8 Hz), 9,76 (1H, s).

- n) 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-5-yl]-acrylate d'éthyle.
- 30

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-Méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophene-5-carbaldehyde. Le produit est purifié par filtration sur silice (CH₂Cl₂).

- 5 Huile incolore. Masse: 115 mg, Rendement: quantitatif.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,19 à 1,33 (15H, m), 1,67 (4H, s), 1,74 (3H, s), 3,35 (1H, d, J=11 Hz), 3,65 (1H, d, J=11 Hz), 4,22 (2H, q, J=7,1Hz), 6,27 (1H, d, J=15,9 Hz), 6,99 à 7,03 (2H Ar, m), 7,21 à 7,27 (3H Ar, m), 7,33 (1H Ar, d, J=8,1Hz), 7,57 (1H, dd, J=1,5, J=8 Hz).

10

EXEMPLE 24

Acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-5-yl]-acrylique.

- 15 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué au 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-5-yl]-acrylate d'éthyle.

Solide blanc. Masse: 70 mg, Rendement: 75%. F=196°C.

- RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,19 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,27 (6H, s), 1,67 (4H, s),
20 1,75 (3H, s), 3,35 (1H, d, J=11,2 Hz), 3,66 (1H, d, J=11,2 Hz), 6,26 (1H, d, J=15,9 Hz), 7,00 à 7,03 (2H Ar, m), 7,21 à 7,37 (4H Ar, m), 7,67 (1H Ar, d, J=15,9Hz).

EXEMPLE 25

- 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle
- 25

a) 3-Iodo-5-methoxy-4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzaldehyde.

- 30 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 23 j appliqué à la 5-iodovaniline et au 6-(1-bromométhyl-vinyl)-1,1,4,4-tetraméthyl-1,2,3,4-

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

Solide jaune. Masse: 1,05 g, Rendement: 65%. F=75°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 1,28 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,91 (3H, s),
5 4,99 (2H, s), 5,55 (1H, s), 5,59 (1H, s), 7,29 (2H Ar, s), 7,41 à 7,45 (2H Ar, m),
7,84 (1H Ar, d, J=1,8 Hz), 9,83 (1H s).

b) 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-methoxy-3-méthyl-
2,3-dihydro-benzofuran-5-carbaldehyde.

10

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1e appliqué au 3-Iodo-5-methoxy-4-[2-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-allyloxy]-benzaldehyde. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (CH₂Cl₂ 50% heptane 50 %).

15 Huile jaune. Masse: 500 mg, Rendement: 67%.

¹H (CDCl₃): 1,20 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 1,77 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,64 (1H, d, J=8,9Hz), 4,77 (1H, d, J=8,9Hz), 6,99 (1H, dd, J=2,2Hz, J=8,2Hz), 7,20 à 7,26 (3H Ar, m), 7,37 (1H Ar, d, J=1,3Hz), 9,79 (1H, s).

20 c) 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 1i appliqué au 3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-
25 dihydro-benzofuran-5-carbaldéhyde. Le produit est purifié par filtration sur silice (CH₂Cl₂).

Huile incolore. Masse: 420 mg, Rendement: 71%.

¹H (CDCl₃): 1,21 à 1,33 (15H, m), 1,67 (4H, s), 1,73 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,23 (2H, q, J=7,1Hz), 4,55 (1H, d, J=8,8Hz), 4,69 (1H, d, J=8,8Hz), 6,26 (1H, d, 30 15,9Hz), 6,85 (1H Ar, s), 6,96 à 7,02 (2H Ar, m), 7,20 à 7,26 (2H Ar, m), 7,60 (1H Ar, d, J=15,9Hz).

EXEMPLE 26:

Acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

- 5 Le protocole expérimental est analogue à celui suivi pour l'exemple 9 appliqué au 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle. Le produit est purifié par cristallisation. Solide blanc. Masse: 350 mg, Rendement: 89%. F=65°C.

¹H (CDCl₃): 1,21 à 1,26 (12H, m), 1,67 (4H, s), 1,74 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,57
10 (1H, d, J=8,8Hz), 4,70 (1H, d, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, 15,9Hz), 6,88 (1H Ar, s), 6,99 à 7,03 (2H Ar, m), 7,21 à 7,26 (2H Ar, m), 7,69 (1H Ar, d, J=15,9Hz).

EXEMPLE 27:

N-(4-hydroxy-phenyl)-3-[7-methoxy-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylamide

15

Une solution de Acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique (150 mg, 0.357 mmol), de 1-hydroxybenzotriazole (96 mg, 0.714 mmol), de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide
20 (147 mg, 0.714 mmol) et de 4-aminophenol (39 mg, 0.357 mmol) dans 5 ml de THF et 5 ml de DMF, est agitée à température ambiante pendant 15 heures. On ajoute de l'eau et de l'acetate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'acetate d'éthyle. Les phases organiques sont alors réunies et lavées deux fois à l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et
25 concentrées à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est alors purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (heptane 50 %, acetate d'éthyle 50 %)

Solide blanc. Masse 70 mg. Rendement 37%. F=80°C.

¹H (CDCl₃): 1,21 à 1,25 (12H, m), 1,66 (4H, s), 1,73 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,54
30 (1H, d, J=8,8Hz), 4,67 (1H, d, J=8,8Hz), 6,34 (1H, d, 15,4Hz), 6,77 (2H Ar, d, J=8,7Hz), 6,87 (1H Ar, s), 6,94 (1H Ar, s), 7,01 (1H Ar, d, J=8,2 Hz), 7,20 à 7,24 (2H Ar, m), 7,32 à 7,36 (2H Ar, m), 7,63 (1H Ar, d, J=15,4Hz).

B. EXEMPLES DE FORMULATION

5 1) VOIE ORALE

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

	Composé de l'exemple 1.....	0,005 g
	Amidon prégélatinisé	0,265 g
10	Cellulose microcristalline.....	0,300 g
	Lactose	0,200 g
	Stéarate de magnésium.....	0,030 g

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

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

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

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

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

	Composé de l'exemple 1.....	0,025 g
	Amidon de maïs	0,060 g
	Lactose q.s.p.....	0,300 g

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

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

40

2) VOIE TOPIQUE

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

	Composé de l'exemple 2.....	0,100 g
45	Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre"	39,900 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g

Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100,000 g

5 Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

- (b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :
- | | |
|---|-----------|
| Composé de l'exemple 1..... | 0,050 g |
| Erythromycine base | 4,000 g |
| 10 Butylhydroxytoluène..... | 0,050 g |
| Hydroxypropylcellulose vendue par la | |
| société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF" | 2,000 g |
| Ethanol (à 95°) q.s.p. | 100,000 g |

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

- (c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :
- | | |
|--------------------------------|-----------|
| 20 Composé de l'exemple 2..... | 0,030 g |
| Propylène glycol..... | 5,000 g |
| Butylhydroxytoluène..... | 0,100 g |
| Ethanol (à 95°) q.s.p. | 100,000 g |

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

- (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil
- 30 en procédant au mélange des ingrédients suivants :
- | | |
|----------------------------------|-----------|
| Composé de l'exemple 1..... | 1,000 g |
| Benzylidène camphre | 4,000 g |
| Triglycérides d'acides gras..... | 31,000 g |
| Monostéarate de glycérol..... | 6,000 g |
| 35 Acide stéarique | 2,000 g |
| Alcool cétylique | 1,200 g |
| Lanoline | 4,000 g |
| Conservateurs..... | 0,300 g |
| Propylène glycol..... | 2,000 g |
| 40 Triéthanolamine | 0,500 g |
| Parfum | 0,400 g |
| Eau déminéralisée q.s.p. | 100,000 g |

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

- (e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :
- | | |
|-----------------------------|---------|
| Composé de l'exemple 2..... | 0,500 g |
|-----------------------------|---------|

- | | | |
|---|--------------------------------------|-----------|
| | Vitamine D3 | 0,020 g |
| | Alcool cétylique | 4,000 g |
| | Monostéarate de glycérol..... | 2,500 g |
| | Stéarate de PEG 50..... | 2,500 g |
| 5 | Beurre de Karité..... | 9,200 g |
| | Propylène glycol..... | 2,000 g |
| | Parahydroxybenzoate de méthyle | 0,075 g |
| | Parahydroxybenzoate de propyle | 0,075 g |
| | Eau déminéralisée stérile q.s.p..... | 100,000 g |
- 10 Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.
- (f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients
- 15 suivants :
- | | | |
|----|---|-----------|
| | Composé de l'exemple 1..... | 0,050 g |
| | Ethanol..... | 43,000 g |
| | α -tocophérol | 0,050 g |
| | Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination | |
| 20 | "Carbopol 941" par la société "Goodrich" | 0,500 g |
| | Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids | 3,800 g |
| | Eau | 9,300 g |
| | Propylène glycol qsp..... | 100,000 g |
- 25 Ce gel sera appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.
- (g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :
- | | | |
|----|--|----------|
| 30 | Composé de l'exemple 2..... | 0,05 g |
| | Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil" | 1,00 g |
| | Propylène glycol..... | 20,00g |
| | Ethanol..... | 34,92 g |
| | Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400) | 40,00 g |
| 35 | Butylhydroxyanisole | 0,01 g |
| | Butylhydroxytoluène..... | 0,02 g |
| | Eau qsp..... | 100,00 g |
- 40 On appliquera cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu importante.
- (h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :
- | | | |
|----|---|----------|
| | Composé de l'exemple 1..... | 0,050 g |
| 45 | Acide rétinoïque | 0,010 g |
| | Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol | |
| | (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" ..par la société | |
| | "GATTEFOSSE" | 15,000 g |

	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société "GATTEFOSSE"	8,000 g
	Perhydrosqualène	10,000 g
5	Conservateurs	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
	Eau purifiée qsp	100,000g

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

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

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

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

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

	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 1	0,020 g
45	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g

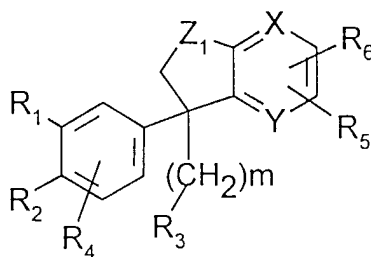
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE"....	4,200 g
	Propylène glycol.....	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
5	Butylhydroxytoluène.....	0,020 g
	Alcool céstéarylique	6,200 g
	Conservateurs.....	q.s.
	Perhydrosqualène.....	18,000 g
10	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" . par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Eau q.s.p.....	100,000g

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

REVENDICATIONS

5

1/ Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

(I)

dans laquelle :

Z₁ représente un atome ou un radical choisi parmi : O, S et NR',

15

X et Y, identiques ou différents, représentent CH ou N, étant entendu que X et Y ne peuvent être simultanément des atomes d'azote,

20

R₁ et R₂ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et /ou éventuellement interrompu par un un radical SO, un radical SO₂, un atome d'oxygène ou de soufre,

R₃ représente :

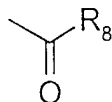
25

(i) un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkényle inférieur, un radical alkynyle inférieur, un radical aryle, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical polyéther, un radical cyano ou un radical -O-R₇,

30

R₇ ayant la signification donnée ci-après,

(ii) un radical de formule :



35

R₈ ayant la signification donnée ci-après,

ou (iii) un radical de formule :



R et R' ayant la signification donnée ci-après

R₄ représente :

5

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle inférieur,

10

(iii) un atome d'halogène,

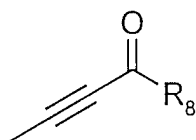
(iv) un radical -OR₇,

R₇ ayant la signification donnée ci-après,

15

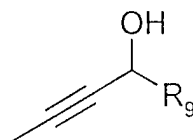
R₅ représente :

(i) un radical de formule :



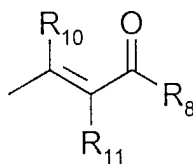
20

(ii) un radical de formule :



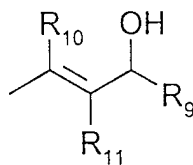
25

(iii) un radical de formule :



30

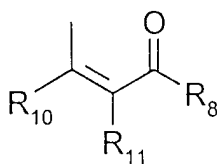
(iv) un radical de formule :



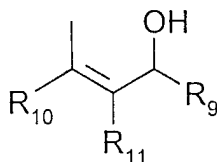
35

(v) un radical de formule :

58



(vi) un radical de formule :



5

R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} ayant les significations données ci-après,

10 R_6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur ou le radical $-OR_7$,

R_7 ayant la signification donnée ci-après,

15 R_7 , identique ou différent, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle, un radical aralkyle, éventuellement substitué(s), un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical polyéther ou un radical acyle inférieur,

20 R_8 représente :

(a) un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

(b) un radical de formule :

25



R et R' ayant la signification donnée ci-après,

30

(c) un radical $-OR_{12}$

(d) un reste de sucre ou d'acide aminé,

35 R_9 , identique ou différent, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

40

R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s),

5 R et R', identiques ou différents, représentent des groupements protecteurs de fonctions amines, un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou encore, pris ensemble, forment un hétérocycle,

m est égal à 0 ou 1,

10

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

15 2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique, d'un acide minéral ou organique.

20 3/ Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyle inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

25 4/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényle inférieurs correspondent à un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une ou plusieurs doubles liaisons et de préférence sont les radicaux allyle ou vinyle.

30

5/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkynyle inférieurs correspondent à un radical ayant de 3 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une à plusieurs triple liaisons, plus particulièrement correspondent au radical propargyle.

35

6/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical acyle inférieur correspond à un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et, de préférence, sont choisis parmi le radical acétyle, propionyle ou pivaloyle.

40

7/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyle sont choisis parmi les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol..

45

8/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aryle, éventuellement substitués correspondent à un radical phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, une fonction hydroxyle ou fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.

9/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyle, éventuellement substitué sont choisis parmi le radical benzyle et le radical phénéthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, une fonction hydroxyle ou nitro, ou un groupe méthoxy.

10/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose et d'acide glucuronique.

11/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

12/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono- ou polyhydroxyalkyle.

13/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyéther sont choisis parmi les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

14/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle,

acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique,

acide [3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-2,3-

dihydro-benzofuran-5-yl]-propynoïque.

(+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

5 acide (+)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

(-)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

10 acide (-)-3-[3-Méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

15

acide 3-[3-méthyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

20

acide 3-[3-méthyl-3-(naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

25

acide 3-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle.

30

acide 3-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylate d'éthyle.

- 5 acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-6-yl]-acrylique.

3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

10

acide 3-[3-allyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique

(E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-

- 15 dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoate de méthyle

(Z)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoate de méthyle.

- 20 acide (E)-3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-but-2-énoïque

3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-5-yl]-acrylate d'éthyle.

25

acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-5-yl]-acrylique.

3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-

- 30 dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylate d'éthyle

acide 3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-7-méthoxy-3-méthyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylique.

5 *N*-(4-hydroxy-phenyl)-3-[7-méthoxy-3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl]-acrylamide.

acide 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-acrylique.

10 3-[3-méthyl-3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-acrylate de méthyle.

15 15/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques suivantes :

- R₁ et R₂ , pris ensemble, forment un cycle aromatique tel que décrit dans la revendication 1,

20 - R₃ est un hydrogène, un radical alkényle inférieur, un radical alkyle inférieur ou un radical -OR₇

- R₄ est un hydrogène,

25 - R₅ est un radical de formule (i) ou (iii),

- R₆ est un hydrogène,

- R₈ est un radical OR₁₂,

30 - X et Y représentent CH,

- Z₁ est un atome d'oxygène ou de soufre,

35 16/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

40 17/ Composés selon la revendication 16 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des 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, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour
45 traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses,

les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopécie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

18/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15.

19/ Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 15 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

20/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 15.

21/ Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la
concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 15 est comprise
5 entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

22/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des
revendications 20 ou 21 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

1/1

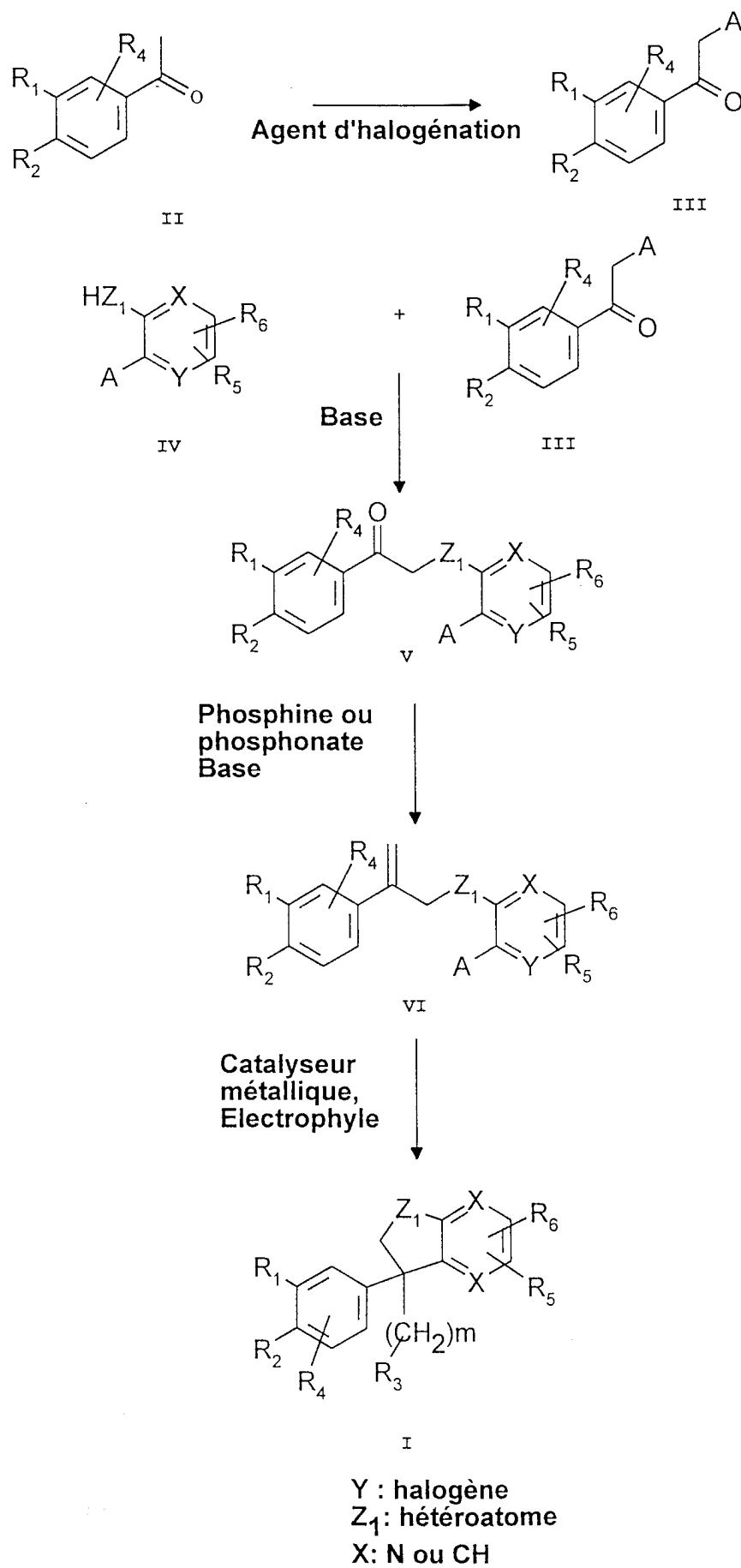


FIGURE 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D307/79 C07D307/83 C07D307/86 C07D307/78 C07D333/54
 C07D333/52 C07D209/08 C07D209/04 A61K31/34 A61K31/38
 A61K31/40 A61K7/42 A61K7/06 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 326 055 A (P. LOELIGER) 20 April 1982 the whole document, in particular example 32 ---	1-22
A	EP 0 568 898 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 November 1993 see the whole document ---	1-22
A	WO 96 13478 A (EISAI CO., LTD.) 9 May 1996 the whole document, in particular page 11, formula 1-Vi, pages 125 and 128 - & EP 0 790 228 A (EISAI CO., LTD) 20 August 1997 ---	1-22
P, A	WO 97 29100 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA) 14 August 1997 see the whole document -----	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 1998

Date of mailing of the international search report

07/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4326055 A	20-04-82	AR 224357 A	30-11-81
		AT 362776 B	10-06-81
		AT 361459 B	10-03-81
		AU 525419 B	04-11-82
		AU 4286178 A	28-06-79
		BR 7808470 A	21-08-79
		CA 1123839 A	18-05-82
		CS 208158 B	31-08-81
		CU 35002 A	24-08-82
		CY 1277 A	05-07-85
		DE 2854354 A	05-07-79
		DK 536178 A,B,	23-06-79
		EP 0002742 A	11-07-79
		FI 783863 A	23-06-79
		FR 2422620 A	09-11-79
		GB 2010836 A,B	04-07-79
		HK 30185 A	26-04-85
		JP 1046493 B	09-10-89
		JP 1566772 C	25-06-90
		JP 54109955 A	29-08-79
		KE 3504 A	08-03-85
		NL 7812312 A	26-06-79
		SE 7813212 A	23-06-79
		FR 2422677 A	09-11-79
		ZA 7807029 A	28-11-79
EP 568898 A	10-11-93	AU 3710893 A	11-11-93
		CA 2093577 A	08-11-93
		CN 1080922 A	19-01-94
		JP 2549239 B	30-10-96
		JP 6009616 A	18-01-94
		NZ 247523 A	27-06-95
		US 5391766 A	21-02-95
		US 5512683 A	30-04-96
		ZA 9303083 A	26-09-94
WO 9613478 A	09-05-96	JP 8073464 A	19-03-96
		AU 3754995 A	23-05-96
		CA 2202988 A	09-05-96
		EP 0790228 A	20-08-97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613478 A		JP 8208559 A	13-08-96
WO 9729100 A	14-08-97	FR 2744452 A	08-08-97
		AU 1727797 A	28-08-97
		CA 2215470 A	14-08-97
		EP 0823903 A	18-02-98

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : Recherche internationale No

PCT/FR 97/02205

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D307/79 C07D307/83 C07D307/86 C07D307/78 C07D333/54
C07D333/52 C07D209/08 C07D209/04 A61K31/34 A61K31/38
A61K31/40 A61K7/42 A61K7/06 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 326 055 A (P. LOELIGER) 20 avril 1982 * le document en entier, en particulier exemple 32 *	1-22
A	EP 0 568 898 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 novembre 1993 voir le document en entier	1-22
A	WO 96 13478 A (EISAI CO., LTD.) 9 mai 1996 * le document en entier, en particulier page 11, formule 1-VI, pages 125 et 128 *	1-22
P,A	-& EP 0 790 228 A (EISAI CO., LTD) 20 août 1997	
P,A	WO 97 29100 A (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA) 14 août 1997 voir le document en entier	1-22



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 97/02205

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4326055 A	20-04-82	AR 224357 A	30-11-81
		AT 362776 B	10-06-81
		AT 361459 B	10-03-81
		AU 525419 B	04-11-82
		AU 4286178 A	28-06-79
		BR 7808470 A	21-08-79
		CA 1123839 A	18-05-82
		CS 208158 B	31-08-81
		CU 35002 A	24-08-82
		CY 1277 A	05-07-85
		DE 2854354 A	05-07-79
		DK 536178 A,B,	23-06-79
		EP 0002742 A	11-07-79
		FI 783863 A	23-06-79
		FR 2422620 A	09-11-79
		GB 2010836 A,B	04-07-79
		HK 30185 A	26-04-85
		JP 1046493 B	09-10-89
		JP 1566772 C	25-06-90
		JP 54109955 A	29-08-79
		KE 3504 A	08-03-85
		NL 7812312 A	26-06-79
		SE 7813212 A	23-06-79
		FR 2422677 A	09-11-79
		ZA 7807029 A	28-11-79
EP 568898 A	10-11-93	AU 3710893 A	11-11-93
		CA 2093577 A	08-11-93
		CN 1080922 A	19-01-94
		JP 2549239 B	30-10-96
		JP 6009616 A	18-01-94
		NZ 247523 A	27-06-95
		US 5391766 A	21-02-95
		US 5512683 A	30-04-96
		ZA 9303083 A	26-09-94
WO 9613478 A	09-05-96	JP 8073464 A	19-03-96
		AU 3754995 A	23-05-96
		CA 2202988 A	09-05-96
		EP 0790228 A	20-08-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 97/02205

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9613478 A		JP 8208559 A	13-08-96
WO 9729100 A	14-08-97	FR 2744452 A	08-08-97
		AU 1727797 A	28-08-97
		CA 2215470 A	14-08-97
		EP 0823903 A	18-02-98