

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 958 643

②1 N° d'enregistrement national : **10 52650**

⑤1 Int Cl⁸ : **C 07 D 333/38** (2006.01), A 61 K 8/49, A 61 Q 19/08

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 08.04.10.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 14.10.11 Bulletin 11/41.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *PRODUITS CHIMIQUES AUXILIAIRES ET DE SYNTHÈSE Société anonyme — FR.*

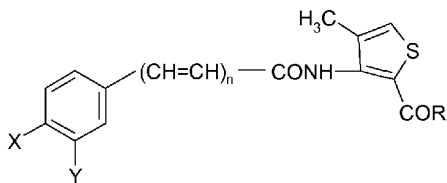
⑦2 Inventeur(s) : RAULT SYLVAIN, LANCELOT JEAN-CHARLES, EL KHEL LAILA, BAZIN MARC-ANTOINE, PECQUET REGIS et BROIN ETIENNE.

⑦3 Titulaire(s) : PRODUITS CHIMIQUES AUXILIAIRES ET DE SYNTHÈSE Société anonyme.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET MALEMONT.

⑤4 DERIVES AMIDES EN SERIES CINNAMIQUE, FERULIQUE ET AVENALUMIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS COSMETIQUES LES CONTENANT.

⑤7 L'invention concerne des dérivés amides de formule générale:



(I)

dans laquelle:

- $n=1$, auquel cas le couple $(X, Y) = (H, H)$ ou (OH, OCH_3) ,
- $n=2$, auquel cas le couple $(X, Y) = (OH, OCH_3)$, et
- R représente OH, OR' où R' est alkyle ou NR_1R_2 où R_1 et R_2 sont chacun indépendamment H, alkyle ou cycloalkyle,

ainsi que leurs isomères et sels.

Elle concerne également le procédé de préparation et l'application en cosmétique de ces dérivés, isomères et sels.

FR 2 958 643 - A1



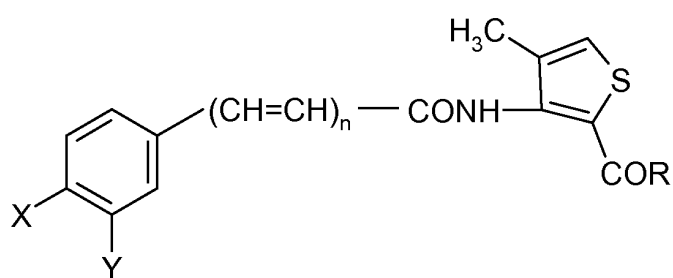
La présente invention a pour objet de nouveaux
dérivés des acides cinnamique, férulique et avénalumine,
leur procédé de préparation et leur utilisation en
cosmétologie pour la préparation de compositions
5 cosmétiques.

On connaît déjà des composés de ce type présentant
des propriétés antioxydantes, de piégeage de radicaux
libres, photoprotectrices et/ou anti-inflammatoires,
pouvant trouver des applications en cosmétologie.

10 La demanderesse a maintenant conçu de nouveaux
dérivés amides des acides cinnamique, férulique et
avénalumine, de structure originale leur conférant des
propriétés intéressantes, à savoir des propriétés
apaisantes associées à des propriétés antiradicalaires,
15 antioxydantes et protectrices contre les UV, de telles
propriétés en faisant des principes actifs de choix dans
le domaine cosmétologique.

Les nouveaux dérivés selon l'invention répondant
plus précisément à la formule générale :

20



(I)

dans laquelle :

- 25 - $n = 1$ ou 2 ,
- quand $n=1$, le couple (X,Y) prend la valeur (H,H) ou
 (OH, OCH_3) ,

- quand $n=2$, le couple (X,Y) prend la valeur (OH,OCH_3) ,
et
- R représente un groupe OH, un groupe OR' où R' est
un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C_1-C_{12} , ou
5 un groupe NR_1R_2 où R_1 et R_2 sont chacun indépendamment
un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou
ramifié, en C_1-C_6 , ou un groupe cycloalkyle en C_3-C_8
ramifié ou non.

Selon un mode de réalisation, $n=1$ auquel cas les
10 autres paramètres de la formule (I) ont de préférence les
significations suivantes :

- (a) - couple $(X,Y)=(H,H)$, et
- $R=OH, OCH_3, OC_2H_5, O-nC_3H_7, O-isoC_3H_7, O-nC_4H_9, O-$
 $isoC_4H_9, O-tertC_4H_9$ ou $O(CH_2)_{11}-CH_3$; ou
- 15 (b) - couple $(X,Y)=(H,H)$, et
- $R=NR_1R_2$ où le couple $(R_1,R_2)=(H,H), (H,CH_3), (H,$
 $nC_3H_7), (H,isoC_3H_7), (H,nC_4H_9), (H,isoC_4H_9)$ ou
 $(H,tertC_4H_9)$; ou
- (c) - couple $(X,Y)=(OH,OCH_3)$, et
- 20 - R a la même signification qu'au point (a) ci-
dessus ; ou
- (d) - couple $(X,Y)=((OH,OCH_3)$, et
- R a la même signification qu'au point (b) ci-
dessus.

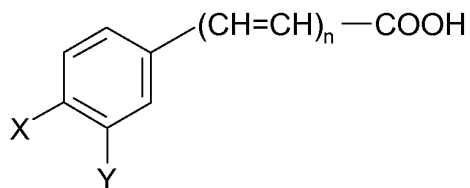
25 Selon un autre mode de réalisation, $n=2$ auquel cas
les autres paramètres de la formule (I) ont de préférence
les mêmes significations qu'aux points (c) et (d) ci-
dessus.

La présente invention s'étend à tous les isomères
30 des dérivés de formule (I) et aux sels de ces derniers
avec une base minérale (par exemple NaOH) ou organique
appropriée.

Les nouveaux dérivés, isomères et sels selon l'invention peuvent être préparés par un procédé qui comprend :

(i) la réaction des composés de formule :

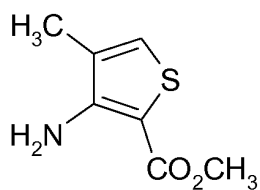
5



(II)

dans laquelle n, X et Y ont les mêmes significations que dans la formule (I) ci-dessus, avec le 4-méthyl-3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle de formule :

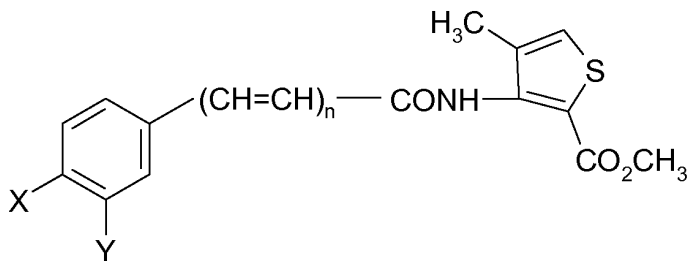
10



(III)

15

pour obtenir les composés de formule :



(I')

20

dans laquelle X, Y et n ont les mêmes significations que dans la formule (I),

- (ii) la conversion par hydrolyse du groupe CO_2CH_3 présent sur le noyau thiophène des composés (I') obtenus à l'étape (i), en un groupe carboxyle, pour obtenir les dérivés de formule (I) dans laquelle $\text{R}=\text{OH}$,
- (iii) l'estérification éventuelle du groupe carboxyle des dérivés de formule (I) obtenus à l'étape (ii), par un alcool de formule $\text{R}'\text{OH}$ où R' a la même signification que ci-dessus, pour obtenir les dérivés de formule (I) dans laquelle $\text{R}=\text{OR}'$,
- (iv) l'amidation éventuelle des dérivés de formule (I) obtenus à l'étape (ii), par une amine de formule HNR_1R_2 où R_1 et R_2 ont les mêmes significations que ci-dessus, pour obtenir les dérivés de formule (I) dans laquelle $\text{R}=\text{NR}_1\text{R}_2$, et
- (v) la salification éventuelle des dérivés de formule (I) obtenus à l'étape (ii) avec une base minérale ou organique appropriée.

Quand X dans la formule (II) représente OH, avant la réaction (i) ci-dessus, ce groupe est avantageusement protégé par un groupe protecteur qui peut, par exemple, être un groupe CH_3CO , auquel cas ladite réaction (i) est suivie de la déprotection du groupe OH en cause.

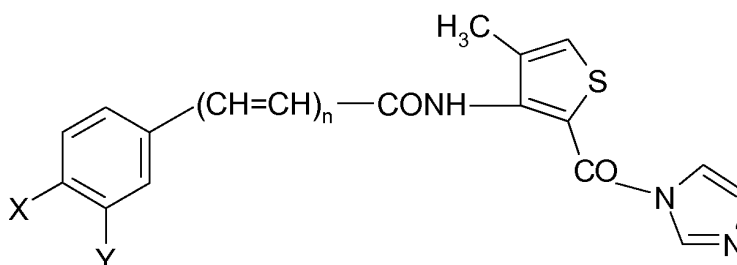
Par ailleurs, lors de la réaction (i), le groupe carboxyle du composé de formule (II) est avantageusement mis en œuvre sous une forme activée, notamment sous la forme d'un anhydride mixte ou d'un chlorure d'acide.

Selon une variante, les dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un groupe NR_1R_2 où R_1 et R_2 ont les significations ci-dessus, sont obtenus par conversion respective des dérivés de formule (I) obtenus à l'étape

(ii) ci-dessus, en anhydrides symétriques, suivie de la réaction de ces derniers avec un composé de formule HNR_1R_2 où R_1 et R_2 ont les mêmes significations que ci-dessus.

Selon une autre variante, les dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un groupe OR' où R' est un groupe dodécane linéaire, peuvent être préparés par réaction des dérivés issus de l'étape (ii) ci-dessus avec le carbonyldiimidazole, pour obtenir des composés de formule :

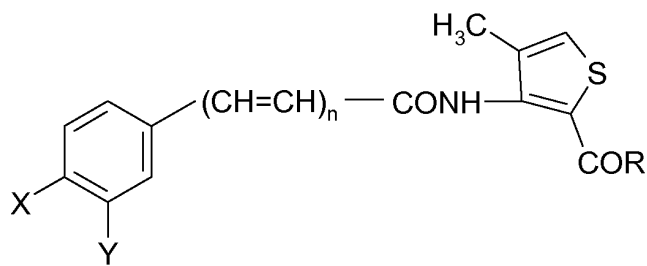
10



suivie de la condensation de ces derniers avec le D.B.U. (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène).

15 La préparation d'un certain nombre de dérivés de formule (I) sont rassemblés dans le Tableau 1 ci-dessous et les intermédiaires de synthèse originaux sont rassemblés dans le Tableau 2 ci-dessous.

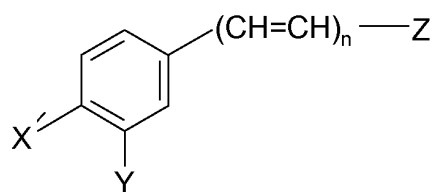
Tableau 1



(I)

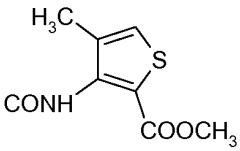
Numéro	X	Y	n	R
3	OH	OCH ₃	1	OCH ₃
4	OH	OCH ₃	1	OH
5	OH	OCH ₃	1	OC ₂ H ₅
6	OH	OCH ₃	1	OC ₃ H ₇
7	OH	OCH ₃	1	OCH (CH ₃) ₂
8	OH	OCH ₃	1	OnC ₄ H ₉
8bis	OH	OCH ₃	1	O (CH ₂) ₁₁ CH ₃
10	OH	OCH ₃	1	NH ₂
11	OH	OCH ₃	1	N (C ₂ H ₅) ₂
21	OH	OCH ₃	2	OCH ₃
22	OH	OCH ₃	2	OH
23	OH	OCH ₃	2	OC ₂ H ₅
24	OH	OCH ₃	2	N (C ₂ H ₅) ₂

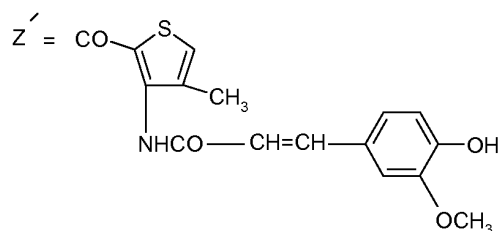
Tableau 2



5

Numéro	X'	Y	n	Z
1	CH_3COO	CH_3O	1	$COO-COOC_2H_5$
2	CH_3COO	CH_3O	1	
9	OH	CH_3O	1	
11 bis	OH	CH_3O	1	
14	$t.Bu(Me)_2Si-O$	CH_3O	1	CHO
15	$t.Bu(Me)_2Si-O$	CH_3O	2	$COOC_2H_5$

15bis	CH ₃ COO	CH ₃ O	2	COOC ₂ H ₅
16	OH	CH ₃ O	2	COOC ₂ H ₅
18	CH ₃ COO	CH ₃ O	2	COOH
19	CH ₃ COO	CH ₃ O	2	COO-COOC ₂ H ₅
20	CH ₃ COO	CH ₃ O	2	



On donnera ci-après un certain nombre d'exemples illustrant la synthèse des dérivés de l'invention ; les numéros apparaissant dans ces exemples correspondent aux composés portant respectivement les mêmes numéros dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessus.

Exemple 1 : Acide 4-(acétyloxy)férulique

A température ambiante, 50 g (0,258 mole) d'acide férulique sont mis en solution dans la pyridine. 1,6 g (0,0131 mole) de D.M.A.P est ajouté au milieu réactionnel, puis on ajoute goutte à goutte 27 ml d'anhydride acétique. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, la solution est versée dans 1 litre d'eau froide et le précipité formé est essoré, lavé avec

3 fois 500 ml d'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Poudre blanche : Rdt : 95% ; F : 203°C (litt. 201°C : Ebenezer, W.J., Synth. Commun. 1991, 21(3), 351-8).

5

Exemple 2 :

Acétate de 4-{(1E)-3-[(éthoxycarbonyl)oxy]-3-oxoprop-1-èn-1-yl}-2-méthoxyphényle (1).

A 0°C, 20 g (0,0847 mole) d'acide 4-(acétyloxy) férulique sont dissous dans 200 ml d'acétonitrile. 11,9 ml (0,0847 mole) de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte puis la solution est agitée pendant une heure à cette température. 9,2 ml (0,0847 mole) de chloroformiate d'éthyle sont ensuite additionnés goutte à goutte. Après 15 1 heure d'agitation à 0°C, le chlorhydrate de triéthylammonium formé est filtré, lavé avec 30 ml d'acétonitrile, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle est additionnée de 200 ml d'eau froide puis la solution est extraite par 200 20 ml d'acétate d'éthyle.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. On obtient sans autre purification 24 g (Rdt=92%) du composé anhydride sous la forme de cristaux blancs.

25 F=90°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 1800, 1762, 1726 (C=O).

RMN¹H (DMSO-d₆) : 1,26 (t, 3H, OCH₂CH₃); 2,23 (s, 3H, OCOCH₃); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 4,28 (q, 2H, OCH₂CH₃); 6,73 (d, 1H, H₂); 7,13 (d, 1H, H₅); 7,33 (d, 1H, H₆); 7,52 (s, 1H, H₂); 7,82 (d, 1H, H₃).

30

Masse (ESI) : [M+H]⁺ 309.

C₁₅H₁₆O₇ : 308,29.

Exemple 3 :

3-({ (2E)-3-[4-(acétyloxy)-3-méthoxyphényle] prop-2-énoyle}
amino)-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (2)

5 On agite dans un ballon un mélange intime de 27 g
(0,0876 mole) d'anhydride mixte (1) et de 15 g (0,0876
mole) de M.A.T.C.M (méthyl-4-amino-3-thiophène-2-
carboxylate de méthyle) sans solvant puis on chauffe à
130°C au bain d'huile en maintenant une agitation douce
10 pendant 40 minutes. On laisse refroidir vers 80-90°C et
on ajoute 80 ml d'acétonitrile, l'huile résiduelle passe
en solution, on refroidit vers 25°C, on ajoute 300 ml
d'éther éthylique et on poursuit l'agitation pendant 8
heures. Le précipité blanc est essoré, lavé à l'éther
15 éthylique et séché. On obtient sans autre purification
27g (Rdt=79%) du dérivé attendu.

F : 138°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 1765, 1700, 1664 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃) : 2,28 (s, 3H, CH₃ (thiophène); 2,34 (s, 3H,
20 COCH₃); 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,89 (s, 3H, OCH₃); 6,61 (d,
J₂₋₃=15,6Hz, 1H, H₂); 7,06-7,18 (m, 4H, H_{2'}, H_{5'}, H_{6'} et H
thiophène); 7,69 (d, J₃₋₂=15,6Hz, 1H, H₃) ; 9,12 (s, 1H,
NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 390.

25 C₁₉H₁₉NO₆S: 389,43.

Exemple 4 :

3-{ [(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényle)prop-2-énoyle]
amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (3)

30 On agite à température ambiante 4g (0,0103 mole) de
(2) dans un mélange eau-tétrahydrofurane 30ml/30ml en
présence de 2,84g (0,0205 mole) de carbonate de potassium

puis la solution est chauffée à 45°C pendant 3 heures. Le THF est évaporé, la phase aqueuse est reprise par 40 ml d'eau froide puis acidifiée sous agitation à pH=1 avec de l'acide chlorhydrique (0,5N). Le précipité blanc est
 5 essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans un mélange méthanol/eau (3/2). Cristaux blancs, F=176°C, poids=2,50 g, Rdt=70%.

IR (KBr) ν (cm⁻¹) = 3300 (NH); 3139 (OH); 1706 et 1651 (C=O).

10 RMN¹H (CDCl₃) : 2,27 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 5,88 (s, 1H, OH); 6,51 (d, 1H, H₂); 6,93 (d, 1H, H_{5'}); 7,07 (d, J_{2',-6'} = 2Hz, 1H, H₂); 7,11 (dd, 1H, H_{6'}); 7,17 (s, 1H, H thiophène); 7,66 (d, 1H, H₃); 9,09 (s, 1H, NH).

15 Masse (ESI) : [M+H]⁺ 348.

C₁₇H₁₇NO₅S: 347,39.

Exemple 5 :

Acide 3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényle)prop-2-
 20 ènoyl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylique (4)

On agite 2 heures à 50°C dans 120 ml d'un mélange eau/tétrahydrofurane (1/1), 20g (0,051 mole) de dérivé (2) et 2,7 g (0,0117 mole) de LiOH. Le mélange de réaction est refroidi à 5°C puis acidifié sous agitation forte par
 25 une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH=1. Après 2 heures d'agitation, le précipité blanc formé est essoré, lavé à l'eau froide puis avec 50 ml d'acétonitrile et séché sous vide. On obtient sans autre purification 15,4 g (Rdt : 90%) du composé attendu sous
 30 la forme d'une poudre blanche.

F: 255°C (déc).

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3300 (NH, OH); 1661, 1625 (C=O); 1594; 1565; 1490; 135; 1167; 1036; 970 et 566.

RMN¹H(DMSO-d₆) : 2,12 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 6,69 (d, J₂₋₃=15,6Hz, 1H, H₂). 6,82 (d, J_{5'-6'}=7,8Hz, 1H, H_{5'}); 6,96 (s, 1H, H_{2'}); 7,05 (d, J_{5'-6'}=7,8Hz, 1H, H_{6'}); 7,26 (s, 1H, H thiophène); 7,41 (d, J₂₋₃=15,6Hz, 1H, H₃); 10,95 (s, 1H, NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 334. C₁₆H₁₅NO₅S: 333,37.

10 Exemple 6 :

3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl] amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate d'éthyle (5)

On porte au reflux 4 heures dans 100 ml d'éthanol absolu en présence de 0,3 ml d'acide sulfurique, 2 g
15 (0,0060 mole) de dérivé (4). Après refroidissement, la solution est concentrée sous vide, le résidu est repris par 60 ml d'eau puis extrait par 120 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite, l'huile résiduelle cristallise par
20 addition d'un mélange éther-acétonitrile (3-1). Poudre blanche, F : 201°C, poids : 1,6 g, Rdt : 74%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3340 (NH, OH); 1700; 1665 (C=O).

RMN¹H(DMSO-d₆): 1,07 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃); 2,04 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,36 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃); 6,74 (d, 1H, H₂) 6,81 (d, 1H, H_{5'}); 7,06 (d, 1H, H_{6'}); 7,20 (s, 1H, H_{2'}); 7,46 (m, 2H, H₃ et H thiophène); 9,51 (s, 1, OH); 9,61 (s, 1H, NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 362. C₁₈H₁₉NO₅S: 361,34.

30 Exemple 7 :

3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl] amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate de propyle (6)

On utilise le mode expérimentale de l'exemple 6. La réaction est réalisée en utilisant 2 g (0,0060 mole) du dérivé (4), 0,3 ml d'acide sulfurique et 100 ml de propanol. Poudre blanche, F: 220°C, poids: 1,5 g, Rdt: 5 67%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3320 (NH, OH); 1705; 1650 (C=O).

RMN¹H(DMSO-d₆): 1,06 (t, 3H, CO₂(CH₂)₂-CH₃); 2,06 (m, 4H, CH₃ thiophène, CH₂); 3,37 (q, 2H, CO₂CH₂CH₂CH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 6,74 (d, J₂₋₃=15,6Hz, H₂); 6,81 (d, J_{5'-6'}=8Hz, 10 1H, H_{5'}); 7,06 (d, J_{6'-5'}=8Hz, 1H, H_{6'}); 7,20 (s, 1H, H_{2'}); 7,46 (m, 2H, H₃ et H thiophène); 9,52 (s, 1H, OH); 9,62 (s, 1H, NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 376. C₁₉H₂₁NO₅S: 375,37.

15 Exemple 8 :

3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl] amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate d'isopropyle (7)

On utilise le mode expérimentale de l'exemple 6. La réaction est réalisée en utilisant 2 g (0,0060 mole) du 20 dérivé (4), 0,3 ml d'acide sulfurique et 100 ml d'isopropanol. Poudre blanche, F : 218°C, poids: 0,8 g, Rdt : 36%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3340 (NH, OH); 1700; 1660 (C=O).

RMN¹H(DMSO-d₆): 1,20 (m, 6H, CH(CH₃)₂); 2,05 (s, 3H, 25 CH₃ thiophène); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,36 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 6,74 (d, J₂₋₃=15,6Hz, 1H, H₂); 6,80 (d, J_{H5',H6'}=7,8Hz, 1H, H_{5'}); 7,20 (s, 1H, H_{2'}); 7,45 (s, 1H, H thiophène); 7,48 (d, 1H, H₃); 9,51 (s, 1H, OH); 9,61 (s, 1H, NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 376. C₁₉H₂₁NO₅S: 375,37.

Exemple 9 :

3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl] amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate de butyle (8)

On utilise le mode expérimentale de l'exemple 6. La
 5 réaction est réalisée en utilisant 2 g (0,0060 mole) du
 dérivé (4), 0,3 ml d'acide sulfurique et 70 ml de 1-
 butanol. Poudre blanche, F : 196°C, poids: 1 g, Rdt :
 43%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3320 (NH, OH); 1710 ; 1660 (C=O).

10 RMN¹H(DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H, CH₃); 1,34 (m, 2H, CH₂);
 1,60 (m, 2H, CH₂); 2,05 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,50 (m,
 2H, CH₂); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 6,74 (d, 1H, H₂); 6,80 (d,
 1H, H₅); 7,06 (d, 1H, H₆); 7,20 (s, 1H, H₂); 7,46 (m,
 2H, H₃ et H thiophène); 9,52 (s, 1H, OH); 9,62 (s, 1H,
 15 NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 390. C₂₀H₂₃NO₅S: 389,39.

Exemple 10 :

3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl]
 20 amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate de dodécyle (8
bis)

On porte au reflux sous azote et sous agitation, 70
 ml de tétrahydrofurane anhydre et 2 g (0,0522 mole) de
 dérivé imidazole (11bis) préparé à l'Exemple 14, en
 25 présence de 0,80g (0,0522 mole) de D.B.U (1,8-
 diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène), pendant 20 heures. Après
 refroidissement, la solution est concentrée sous vide, le
 résidu est repris dans 80 ml d'eau froide, agitée 30
 minutes et filtré sur fritté. Le précipité obtenu est
 30 séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Poudre rosée,
 F : 202°C (déc.), poids: 1,4 g, Rdt : 54%. C₂₈H₃₉NO₅S:
 501,50.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3400 (OH); 3230 (NH); 1700, 1660 (C=O).

RMN¹H(DMSO-d₆): 0,83 (t, 3H, CH₃); 1,22 (m, 18H, (CH₂)₉); 1,70 (m, 2H, CH₂); 2,28 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,34 (t, 2H, OCH₂); 6,61 (s, 1H, OH); 7,06, 7,11 (dd, 2H, H₂, H_{5'}); 7,30 (d, J_{2'-6'}=2Hz, 1H, H_{2'}); 7,58 (d, J_{6'-5'}=8Hz, 1H, H_{6'}); 7,68 (d, J₃₋₂=15,6Hz, 1H, H₃); 7,99 (s, 1H, H thiophène); 8,24 (s, 1H, NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 502.

10

Exemple 11:

Anhydride 3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylique (9)

15 On agite 0°C 3g (0,0090 mole) de dérivé (4) puis on additionne goutte à goutte 1,26 ml (0,0124 mole) de triéthylamine et on poursuit l'agitation pendant 30 minutes ; on ajoute ensuite 0,86 ml (0,0079 mole) de chloroformiate d'éthyle goutte à goutte et on laisse
20 agiter 30 minutes. Le précipité formé est filtré sur fritté (chlorhydrate de triéthylamine) et la solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 70 ml d'eau froide et extrait par 120 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur
25 sulfate de magnésium et concentrée sous vide. L'huile résiduelle cristallise dans 20 ml d'acétonitrile, on filtre sur fritté et on lave avec 10 ml d'acétonitrile. Après séchage, on obtient sans autre purification 3,10g (Rdt=53%) du dérivé anhydride symétrique (9). Poudre
30 jaune, F= 202°C.

IR(KBr) ν (cm⁻¹) 3432 (OH), 1800, 1651 (C=O).

RMN¹H (DMSO-d₆): 2,30 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 6,81 (d, J_{5'-6'} = 7,8Hz, 1H, H_{5'}); 6,91 (d, J₂₋₃ = 15,6 Hz, 1H, H₂); 7,20 (dd, J_{5'-6'} = 7,8Hz, J_{6'-2'} = 2 Hz, 1H, H_{6'}); 7,43 (s, 1H, H_{2'}); 7,71 (d, J₃₋₂ = 15,6 Hz, 1H, H₃);
 5 8,03 (s, 1H, H thiophène); 9,80 (s, 1H, OH).
 C₃₂ H₂₈ N₂ O₉ S₂ = 648,56

Exemple 12 :

3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-
 10 énoyl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxamide (10)

On chauffe à 80°C sous agitation 70ml de dioxane saturé d'ammoniac gaz et 1g (0,00154 mole) de dérivé anhydride symétrique (9) pendant 4 heures. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé avec
 15 15ml d'acétonitrile et 10 ml d'éther éthylique. Poudre jaune claire, F = 202°C, poids : 0,2g, Rdt : 39%.

IR(KBr)ν(cm⁻¹): 3432, 3280, 3260 (OH, NH, NH₂), 1670, 1660 (C=O).

RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,31 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,82
 20 (s, 2H, OCH₃); 5,10 (s, 2H, NH₂,); 6,64 (d, J₂₋₃ = 15,62 Hz, 1H, H₂); 6,81 (d, J_{5'-6'} = 8,79Hz, 1H, H_{5'}); 7,03 (d, 1H, H_{6'}); 7,16 (s, 1H, H_{2'}); 7,23 (s, 1H, H thiophène); 7,43 (d, J₃₋₂ = 15,62Hz, 1H, H₃); 9,48 (s, 1H, OH); 9,57 (s, 1H, NH).
 25 C₁₆ H₁₆ N₂ O₄ S : 332,30.

Exemple 13 :

N,N'-diéthyl-3-{[(2E)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-
 énoyl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxamide (11)
 30 On porte au reflux 3 heures dans 30 ml d'acétonitrile 1g (0,00154 mole) d'anhydride symétrique (9) et 0,56g (0,0077 mole) de diéthylamine. Après refroidissement, le

précipité jaune est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Poudre jaune foncé. F: 172°C, poids: 0,3 g, Rdt: 50%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹) : 3420, 3280 (OH, NH); 1665, 1660
5 (C=O).

RMN¹H (DMSO-d₆): 1,06 (t, 6H, (CH₂CH₃)₂); 2,05 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,32 (q, 4H, (CH₂CH₃)₂); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 6,64 (d, 1H, H₂); 6,78 (d, 1H, H_{5'}); 7,03 (d, 1H, H_{6'}); 7,16 (s, 1H, H_{2'}); 7,24 (s, 1H, H thiophène); 7,43
10 (d, 1H, H₃); 9,57 (s, 1H, OH); 9,59 (s, 1H, NH).

C₂₀H₂₄N₂O₄S: 388,41.

Exemple 14:

(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényle)-N-[2-(imidazole-1-
15 carbonyl)-4-méthyl-thiophène-3-yl]-acrylamide (11 bis)

On porte au reflux 3 heures dans 70ml de tétrahydrofurane anhydre 3g (0,009 mole) de dérivé acide (4) en présence de 2,91g (0,0180 mole) de carbonyl-diimidazole. Après refroidissement de la solution, le
20 précipité jaune formé est essoré, lavé avec 30 ml d'éther éthylique, séché et directement engagé pour l'obtention du carboxylate de dodécyle (8bis). Poudre jaune, F=238°C, poids = 2,9 g, Rdt = 84%.

C₁₉H₁₇N₃O₄S = 383,35

25 IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3400 (OH); 3380 (NH); 1630 (C=O).

RMN¹H (DMSO-d₆): 2,33 (s, 3H, CH₃ thiophène); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 7,16 (m, 2H, H₂-H_{2'}); 7,48 (m, 2H, H_{5'}, 1H imidazole); 7,75 (m, 2H, H_{6'}, 1H imidazole); 7,85 (d, J₃₋₂=15,6 Hz, H₃); 8,03 (s, 1H, H thiophène); 8,43 (s,
30 1H, H imidazole); 9,57 (s, 2H, OH, NH).

Masse (ESI) : [M+H]⁺ : 384

Exemple 15 :

(2E)-3-[4-[[tert-butyldiméthylsilyl]oxy]-3-méthoxyphényl] prop-2-énoate de méthyle (12)
24,5g (0,360 mole) d'imidazole sont ajoutés à une
5 solution de 30 g (0,144 mole) de férulate de méthyle et
de 26,1g de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (0,173
mole) dans le diméthylformamide. La solution est agitée à
température ambiante 2 heures. La solution organique est
additionnée de 120 ml d'eau puis extraite à l'éther
10 éthylique, la phase étherée est lavée par une solution de
chlorure de sodium, puis à l'eau et séchée sur MgSO₄. Le
produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur
colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate
d'éthyle : 9/1) ; poudre blanche, F : 65°C, poids :
15 45,8g, Rdt : 99% (Littérature : 64°C-*J. Mol. Catal.B :
Enzym.* 2006, 40, (1-2), 8-15).

Exemple 16 :

(2E)-3-[4-[[tert-butyldiméthylsilyl]oxy]-3-
20 méthoxyphényl]prop-2-èn-1-ol (13)
A -10°C sous argon, 340 ml de DIBAL-H (solution 1M dans
le tétrahydrofurane) sont ajoutés goutte à goutte en 30
minutes à une solution du composé (12) [21,9g (0,0679
mole) dans 300 ml de THF anhydre]. La solution est
25 ensuite agitée pendant 6 heures à température ambiante. A
0°C, 100 ml d'eau sont ajoutés goutte à goutte et une
solution aqueuse d'HCl 2N est ajoutée jusqu'à pH=4-5.
Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2
fois 100ml d'éther éthylique. Le produit brut obtenu est
30 purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice
(éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1). On obtient
18,6 g (Rdt= 93%) du composé (13) sous la forme d'une

huile incolore (Littérature: 64°C-*J. Mol. Catal.B: Enzym.* 2006, 40, (1-2), 8-15).

Exemple 17 :

5 (2E)-3-[4-[[ter-butyldiméthylsilyl]oxy]-3-méthoxyphényl]acrylaldéhyde (14)

A température ambiante, 70,4 g (0,810 mole) de MnO₂ sont ajoutés à une solution du composé (13) (15,9g, 0,054 mole) dans 200 ml de dichlorométhane. Le milieu
10 réactionnel est agité pendant 24 heures. Le mélange est filtré sur Célite et rincé plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. Après évaporation, on obtient 14,1 g (Rdt : 89%) du composé (14) sous la forme d'une poudre blanche. C₁₆H₂₄O₃Si : 292,45. F: 79°C.

15 IR(KBr)ν(cm⁻¹): 1670 (C=O aldéhyde); 1621; 1596; 1511; 1464; 1424; 1283; 1164; 1129; 1034; 984; 906; 837; 783.

RMN¹H (CDCl₃): 0,18 (s, 6H, (CH₃)₂-Si); 1,00 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si); 3,85 (s, 3H, -OMe); 6,60 (dd, J₂₋₃ = 15,9 Hz
20 et J_{2-Hald} = 7,8 Hz, 1H, H₂); 6,88 (d, J_{5,-6'} = 8,0 Hz, 1H, H_{5'}); 7,05-7,09 (m, 2H, H_{2'} et H_{6'}); 7,40 (d, J₃₋₂ = 15,9 Hz, 1H, H₃); 9,66 (d, J_{Hald-2} = 7,8 Hz, 1H, H_{ald}).

RMN¹³C (CDCl₃): -4,5 ((CH₃)₂-Si); 18,4 ((CH₃)₃C-Si); 25,6 ((CH₃)₃C-Si); 55,3 (-OMe); 111,0; 121,2; 123,1;
25 126,7; 127,9; 148,6; 151,4; 153,1; 193,7 (C1).

Masse (ESI) : [M+H]⁺ : 293.

Exemple 18 :

(2E,4E)-5[4-[[tert-butyldiméthylsilyl]oxy]-3-méthoxyphényl]penta-2,4-diénoate d'éthyle (15)
30

A 0°C, 2,1 g (0,088 mole) d'hydrure de sodium sont ajoutés par petites portions à une solution de 11 g

(0,490 mole) de (diéthoxyphosphoryl) acétate d'éthyle et 13 g (0,0445 mole) du dérivé acrylaldéhyde (14) dans 70 ml de DMF. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, de l'eau glacée est ajoutée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). On obtient 15,60 g (Rdt : 97%) du composé (15) sous la forme d'un solide incolore. C₂₀ H₃₀ O₄ Si: 362,55 ; F: 48°C.

IR(KBr)ν(cm⁻¹): 1710 (C=O ester); 1625; 1594; 1511; 1464; 1418; 1367; 1313; 1285; 1264; 1174; 1132; 1038; 998; 905; 841; 806; 783; 703.

RMN¹H (CDCl₃): 0,16 (s, 6H, (CH₃)₂-Si); 0,99 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si); 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃); 3,84 (s, 3H, -OMe); 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃); 5,94 (d, J₂₋₃ = 15,4 Hz, 1H, H₂); 6,73 (dd, J₄₋₅ = 15,6 Hz et J₄₋₃ = 10,6 Hz, 1H, H₄); 6,81-6,85 (m, 2H, H₅ et H_{5'}); 6,93-6,96 (m, 2H, H_{2'} et H_{6'}); 7,43 (dd, J₃₋₂ = 15,4 Hz et J₃₋₄ = 10,6 Hz, 1H, H₃).

RMN¹³C (CDCl₃) : -4,6 ((CH₃)₂-Si) ; 14,3 (-OCH₂CH₃); 18,5 ((CH₃)₃C-Si); 25,7 ((CH₃)₃C-Si); 55,5 (-OMe); 60,2 (-OCH₂CH₃); 110,2; 120,2; 121,0; 121,1; 124,4; 130,0; 140,5; 144,9; 146,4; 151,2; 167,3 (C1).

Masse (IE, 70 eV): m/z (%): 362 (6) [M⁺]; 305 (24) [M⁺-t-Bu]; 290 (6); 245 (5); 217 (29); 121 (29); 119 (37).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 363.

Analyse élémentaire : théorique C 66,26%, H 8,34% ; expérimentale C 66,47%, H 8,69%.

Exemple 19 :

(2E,4E)-5[4-acétyloxy-3-méthoxyphényl]penta-2,4-diénoate d'éthyle (15 bis)

A 0°C, 0,158 g (0,0066 mole) d'hydruure de sodium est
 5 ajouté par petites fractions à une solution de 0,988 g
 (0,0039 mole) de (2E)-4-(diéthoxyphosphoryl)but-2-énoate
 d'éthyle et 0,639 g (0,00329 mole) d'acétate de 4-formyl-
 2-méthoxy phényle dans 20 ml de DMF. Après 1 heure
 d'agitation à température ambiante, de l'eau glacée est
 10 ajoutée au milieu réactionnel. La phase aqueuse est
 extraite à l'éther éthylique. Le produit brut est purifié
 par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant:
 cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1). On obtient 0,716 g
 (Rdt= 75%) du composé (15 bis) sous forme de cristaux
 15 blancs. C₁₆ H₁₈ O₅: 290,32.

F: 81°C.

IR(KBr)ν(cm⁻¹): 1762 (C=O acétoxy); 1704 (C=O ester
 C1); 1629; 1513; 1370; 1318; 1241; 1217; 1197; 1162; 1119
 ; 1032; 1002; 850.

20 RMN¹H (CDCl₃): 1,32 (t, J= 7,1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃); 2,32
 (s, 3H, -OCOCH₃); 3,87 (s, 3H, -OMe); 4,23 (q, J= 7,1 Hz,
 2H, -OCH₂CH₃); 5,99 (d, J₂₋₃= 15,3 Hz, 1H, H₂); 6,80
 (dd, J₄₋₅= 15,4 Hz et J₄₋₃= 9,7 Hz, 1H, H₄); 6,86
 (d, J₅₋₄= 15,4 Hz, 1H, H₅); 6,99-7,07 (m, 3H, H_{2'}, H_{5'} et
 25 H_{6'}); 7,43 (dd, J₃₋₂= 15,3 Hz et J₃₋₄= 9,7 Hz, 1H, H₃).

RMN¹³C (CDCl₃) : 14,5 (-OCH₂CH₃); 20,8 (-OCOCH₃); 56,1
 (-OMe) ; 60,5 (-OCH₂CH₃); 110,7; 120,3; 121,7; 123,3;
 126,6; 135,2; 139,7; 140,6; 144,4; 151,5; 167,1 (C1);
 169,1 (-OCOCH₃).

30 Masse (ESI): [M+H]⁺ 291.

Exemple 20 :

(2E,4E)-5-[4-hydroxy-3-méthoxyphényle]penta-2,4-diénoate d'éthyle (16)

A 0°C et sous argon, 15g (0,0413 mole) du dérivé
5 (15) sont mis en solution dans 100 ml de THF antydre. 8
ml d'acide acétique glacial sont ensuite ajoutés. Puis
82,7 ml de TBAF (solution 1M dans le THF) sont
additionnés goutte à goutte. Après 1 heure, le THF est
éaporé sous pression réduite et le pH est ensuite ajusté
10 à 4-5 par une solution aqueuse d'HCl 0,5 N. La phase
aqueuse est extraite par de l'éther diéthylique ; on
obtient 9,6 g (Rdt = 93%) du composé (16) sous la forme
d'un solide jaune. C₁₄H₁₆O₄ : 248,28.

F: 90°C.

15 IR(KBr)ν(cm⁻¹): 3430 (O-H); 1684 (C=O ester); 1624;
1587; 1512; 1336; 1259; 1208; 1185; 1137; 1031; 1017;
1004; 864; 806.

RMN¹H (CDCl₃): 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H, -OCH₂CH₃); 3,93
(s, 3H, -OMe); 4,22 (q, J=7,1 Hz, 2H, -OCH₂CH₃); 5,78, (s
20 large, 1H, OH); 5,94 (d, J₂₋₃= 15,2 Hz, 1H, H₂), 6,72 (dd,
J₄₋₅= 15,3 Hz et J₄₋₃= 10,7 Hz, 1H, H₄); 6,82 (d, J₅₋₄ = 15,3
Hz, 1H, H₅); 6,89 (d, J_{5'-6'}= 8,1 Hz, 1H, H_{5'}); 6,97 (d, J_{2'-6'}=
1,7 Hz, 1H, H_{2'}); 6,99 (dd, J_{6'-5'}= 8,1 Hz et J_{6'-2'}= 1,7
Hz, 1H, H_{6'}); 7,43 (dd, J₃₋₂ = 15,2 Hz et J₃₋₄ = 10,7 Hz,
25 1H, H₃).

RMN¹³C (CDCl₃): 14,3 (-OCH₂CH₃); 56,0 (-OMe); 60,3 (-
OCH₂CH₃); 108,7; 114,7; 120,1; 121,7; 124,1; 128,7; 140,5;
144,9; 146,8; 146,9; 167,3 (C1).

Masse (ESI): [M-H]⁺ 247.

30 Analyse élémentaire: théorique C 67,73%, H 6,50%;
expérimentale C 67,39%, H 6,76%.

Exemple 21 :

Acide (2E,4E)-5-[4-hydroxy-3-méthoxyphényl]penta-
2,4-diénoïque (17)

8g (0,0322 mole) d'ester (15) sont dissous dans 50
5 ml d'éthanol en présence de 75 ml d'une solution aqueuse
d'hydroxyde de potassium à 10%. Après 4 heures de reflux,
l'alcool est évaporé et la solution est acidifiée à froid
par une solution aqueuse d'HCl 2N. On obtient 6,4g
(Rdt : 90%) du dérivé (17) sous la forme d'un solide
10 orangé. $C_{12}H_{12}O_4$: 220,23.

F: 199°C. (litt. 190-192°C)

IR(KBr) ν (cm^{-1}): 3525 (O-H phénol); 3457 (O-H acide);
1681 (C=O acide); 1587; 1514; 1429; 1336; 1311; 1267;
1209; 1164; 1125; 1022; 994; 926; 853; 819; 761; 699; 606
15 ; 549.

RMN¹H (DMSO-d₆): 3,80 (s, 3H, -OMe); 5,89 (d, J_{2-3} =
15,0 Hz, 1H, H₂); 6,76 (d, $J_{6'-5'}$ = 8,1 Hz, 1H, H_{6'}); 6,92-
6,98 (m, 3H, H₄, H₅, et H_{5'}); 7,15 (s, 1H, H_{2'}); 7,30
(ddd, J_{3-2} = 15,1 Hz, J_{3-4} = 6,9 Hz et J_{3-5} = 3,0 Hz, 1H, H₃);
20 9,76 (s large, 1H, OH phénol); 12,1 (s large, 1H, OH
acide).

RMN¹³C (DMSO-d₆): 56,0 (-OMe); 110,6; 115,9; 120,4;
121,9; 124,0; 128,1; 141,4; 145,7; 148,2 (2C); 168,3
(C1).

25 Masse (IE, 70 eV): m/z (%): 220 (52) [M^+] ; 175 (100)
[$M^+ - CO_2H$]; 160 (28); 143 (19); 131 (20); 115 (42).

Masse (ESI) : [$M-H$]⁺ 219.

Exemple 22 :

30 Acide (2E,4E)-5-[4-acétyloxy-3-méthoxyphényl]penta-
2,4-diénoïque (18)

On agite à température ambiante dans 70 ml de pyridine, 20 g (0,0908 mole) du dérivé (17) en présence de 9,5 ml d'anhydride acétique et de 0,6 g de DMAP (0,049 mole). Après 24 heures d'agitation à température
 5 ordinaire, la solution est concentrée sous pression réduite, le résidu est repris par 150 ml d'une solution aqueuse d'HCl 0,5 N puis extraite par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On obtient sans autre purification 21,9 g (Rdt = 92 %) du composé (18) sous la forme d'un
 10 solide beige. $C_{14}H_{14}O_5$: 262,26.

F: 210°C.

IR(KBr) ν (cm^{-1}): 3436 (O-H); 1766 (C=O ester); 1674 (C=O acide); 1612; 1511; 1423; 1313; 1268; 1208; 1125; 1032; 996; 909; 861; 824; 699.

15 RMN^1H ($CDCl_3$): 2,33 (s, 3H, $-OCOCH_3$); 3,88 (s, 3H, OMe); 6,01 (d, $J_{2-3} = 15,2$ Hz, 1H, H_2); 6,84 (dd, $J_{4-5} = 15,5$ Hz et $J_{4-3} = 10,1$ Hz, 1H, H_4); 6,92 (d, $J_{5-4} = 15,5$ Hz, 1H, H_5); 7,03 (d, $J_{5'-6'} = 8,1$ Hz, 1H, $H_{5'}$); 7,06-7,09 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{6'}$); 7,52 (dd, $J_{3-2} = 15,2$ Hz et $J_{3-4} = 10,1$ Hz, 1H, H_3).

20 $RMN^{13}C$ ($DMSO-d_6$): 20,4 ($-OCOCH_3$); 55,9 (OMe); 110,7; 120,1; 122,3; 123,2; 127,0; 135,0; 139,3; 139,9; 144,3; 151,1; 167,6 ($-OCOCH_3$); 168,5 (C1).

Masse (ESI) : $[M-H]^+$ 261.

25 Exemple 23 :

Acétate de 4-{(1E,3E)-5-[(éthoxycarbonyl)oxy]-5-oxo penta-1,3-diène-1-yl}-2-méthoxyphényle (19)

La réaction est réalisée selon le même protocole que pour l'exemple 2 en utilisant 15g (0,0571 mole) du
 30 composé (18). On obtient sans autre purification 13,2 g (Rdt: 69%) du composé (19) sous la forme d'un solide blanc $C_{17}H_{18}O_7$: 334,33.

F: 114°C.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 1800 et 1723 (C=O anhydride); 1763 (C=O ester); 1618; 1508; 1469; 1424; 1371; 1356; 1206; 1164; 1102; 870.

5 RMN¹H (CDCl₃): 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H, -OCH₂CH₃); 2,33 (s, 3H, -OCOCH₃); 3,88 (s, 3H, OMe); 4,36 (q, J = 7,4 Hz, 2H, -OCH₂CH₃); 5,98 (d, J_{2-3} = 15,6 Hz, 1H, H₂); 6,85 (dd, J_{4-5} = 15,1 Hz et J_{4-3} = 10,7 Hz, 1H, H₄); 6,96 (d, J_{5-4} = 15,6 Hz, 1H, H₅); 7,03-7,09 (m, 3H, H_{2'}, H_{5'} et H_{6'}); 7,58
10 (dd, J_{3-2} = 15,6 Hz et J_{3-4} = 10,7 Hz, 1H, H₃).

Masse (ESI) : [M-H]⁺ 333.

Exemple 24 :

3-((2E,4E)-5-[4-(acétyloxy)-3-méthoxyphényl]penta-
15 2,4-diénoyl}amino)-4-méthylthiophène-2-carboxylate
méthyle (20)

Un mélange intime de 3 g (0,0089 mole) du composé
(19) et 1,54 g (0,009 mole) de 3-amino-4-méthyl
thiophène-2-carboxylate de méthyle est chauffé 35 minutes
20 à 130°C. Après refroidissement de la solution, on ajoute
5 ml d'acétonitrile et on laisse agiter 8 heures à
température ambiante. Le précipité blanc formé est
essoré, lavé avec 25 ml d'éther éthylique et séché. On
obtient 2,42 g (Rdt : 65%) du composé (20). C₂₁H₂₁NO₆S:
25 415,47.

F: 162°C.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3323 (NH), 1755 (C=O ester
acétoxy), 1696 (C=O ester thiophène), 1667 (C=O amide),
1626, 1616, 1567, 1512, 1503, 1450, 1386, 1299, 1273,
30 1247, 1215, 1192, 1119, 1028, 1004, 948, 899, 857, 800,
616, 605.

RMN¹H (DMSO-d₆) : 2,04 (s, 3H, Me_{thiophène}) ; 2,25 (s, 3H, -OCOCH₃) ; 3,74* (s, 3H, -CO₂CH₃) ; 3,82* (s, 3H, -OMe) ; 6,42 (d, J₂₋₃ = 14,6 Hz, 1H, H₂) ; 7,01 (d, J₄₋₅ = 15,4 Hz, 1H, H₄) ; 7,08 (d, J_{5'-6'} = 8,0 Hz, 1H, H_{5'}) ; 7,13-7,20 (m, 2H, H₅ et H_{6'}) ; 7,32 (dd, J₃₋₂ = 14,6 Hz et J₃₋₄ = 10,5 Hz, 1H, H₃) ; 7,35 (s, 1H, H_{2'}) ; 7,55 (s, 1H, H_{thiophène}) ; 9,86 (s large, 1H, NH) .

RMN¹³C (CDCl₃) : 16,0 (Me_{thiophène}) ; 20,7 (-OCOCH₃) ; 52,0 (-CO₂CH₃) ; 55,9 (-OMe) ; 110,5 ; 117,2 ; 120,0 ; 123,1 ; 123,7 ; 126,4 ; 127,7 ; 135,2 ; 135,9 ; 139,5 ; 140,3 ; 142,5 ; 143,3 ; 151,2 ; 163,9* (C1) ; 164,0* (-CO₂CH₃) ; 169,0 (-OCOCH₃) .

Masse (ESI) : [M+H]⁺ 416.

Analyse élémentaire : théorique C 60,71%, H 5,09%, N 3,37% ; expérimentale C 60,39%, H 5,02%, N 3,06%.

15

Exemple 25 :

3-[[(2E,4E)-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényle) penta-2,4-diényl] amino]-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (21)

20 A température ambiante, l'ester (20) [1g, 0,0024 mole] est dissous dans un mélange volume à volume de THF et de méthanol (20/20) en présence de deux équivalents de carbonate de potassium puis le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 2 heures. Les solvants sont évaporés, et le résidu est repris par une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N. La phase aqueuse est extraite par 100 ml de chloroforme, séchée puis évaporée sous pression réduite. On obtient sans autre purification 0,70 g (Rdt = 72%) du composé (21) sous la forme d'une poudre
25
30 jaune. C₁₉H₁₉NO₅S : 373,43.

F: 162°C.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3415 (O-H); 1702 (C=O ester); 1639 (C=O amide); 1595; 1513; 1451; 1388; 1349; 1257; 1206; 1130, 1067; 1031; 1001; 862; 797.

RMN¹H (CDCl₃): 2,26 (s, 3H, Me_{thiophène}); 3,87* (s, 3H, -CO₂CH₃); 3,95* (s, 3H, -OMe); 5,78 (s, 1H, OH); 6,18 (d, $J_{2-3} = 14,9$ Hz, 1H, H₂); 6,78 (dd, $J_{4-5} = 15,4$ Hz et $J_{4-3} = 10,2$ Hz, 1H, H₄); 6,86 (d, $J_{5-4} = 15,4$ Hz, 1H, H₅); 6,91 (d, $J_{5'-6'} = 8,3$ Hz, 1H, H_{5'}); 6,98 (d, $J_{2'-6'} = 2,0$ Hz, 1H, H_{2'}); 7,02 (dd, $J_{6'-5'} = 8,3$ Hz et $J_{6'-2'} = 2,0$ Hz, 1H, H_{6'}); 7,16 (s, 1H, H_{thiophène}); 7,48 (dd, $J_{3-2} = 14,9$ Hz et $J_{3-4} = 10,2$ Hz, 1H, H₃); 9,02 (s large, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): 16,2 (Me_{thiophène}); 52,1 (-CO₂CH₃); 56,1 (-OMe); 108,9; 114,9; 121,7; 122,4; 124,2; 127,9; 129,0; 136,1; 140,6; 143,3; 143,7; 146,9; 147,0; 164,1* (C1); 164,5* (-CO₂CH₃). (Un signal est manquant).

Masse (ESI) : [M+H]⁺ 374.

Analyse élémentaire : théorique C 61,11%, H 5,13%, N 3,75%; expérimentale C 61,49%, H 5,26%, N 3,49%.

Exemple 26 :

Acide 3-{[(2E,4E)-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényle)penta-2,4-diényl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylique (22)

Le dérivé ester (20) [lg, 0,0024 mole] est mis en solution dans 20 ml d'un mélange THF/H₂O (1/1). 0,13 g (0,0053 mole) de LiOH est ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 1h30.

La solution est refroidie à 0°C puis acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 2.

Le précipité formé est filtré sur fritté puis lavé à l'acétonitrile. On obtient sans autre purification 0,67g

(Rdt= 78%) du composé (22) sous la forme d'une poudre jaune pâle. $C_{18}H_{17}NO_5S$: 359,40.

F: 248°C.

IR(KBr) ν (cm^{-1}): 3508 et 3349 (N-H et O-H); 1683 (C=O acide), 1651 (C=O amide), 1598, 1563, 1510, 1496, 1450, 1432, 1374, 1277, 1251, 1201, 1152, 1145, 1024, 994, 853, 808, 723, 665, 560.

RMN¹H (DMSO- d_6): 2,03 (s, 3H, Me_{thiophène}); 3,81 (s, 3H, -OMe); 6,31 (d, J_{2-3} = 14,7 Hz, 1H, H₂); 6,75-6,99 (m, 4H, H₄, H₅, H_{5'} et H_{6'}); 7,17 (s, 1H, H_{2'}); 7,28 (dd, J_{3-2} = 14,9 Hz et J_{3-4} = 10,2 Hz, 1H, H₃); 7,45 (s, 1H, H_{thiophène}); 9,39 (s large, 1H, NH); 9,74 (s large 1H, OH).

RM¹³C (DMSO- d_6): 14,5 (Me_{thiophène}); 55,7 (-OMe); 110,4; 115,6; 121,3; 122,6; 123,8; 126,3 (2C); 127,9; 136,6; 139,8; 140,7; 141,6; 147,8; 147,9; 162,9 (C1); 163,9 (CO₂H).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 360.

Exemple 27:

3-{[(2E,4E)-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)penta-2,4-diényl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylate d'éthyle (23)

On porte au reflux 4 heures dans 60 ml d'éthanol absolu en présence de 0,05 ml d'acide sulfurique, 0,3g (0,00083 mole) du dérivé acide (22). Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite, le résidu est repris par 40 ml d'eau froide puis extrait par 70 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, concentrée sous vide; le résidu est cristallisé dans un mélange éther/acétonitrile (3/1). Poudre jaunâtre, poids: 0,16g (Rdt= 50%)

F: 158°C.

IR(KBr) ν (cm⁻¹) 3415 (OH, NH), 1700 (CO), 1640 (CO).

RMN¹H (CDCl₃): 1,08 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃thiophène); 3,40 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 5,70 (s, 1H, OH); 6,18 (d, $J_{2-3} = 14,8$ Hz, 1H, H₂); 6,76
 5 (dd, $J_{4-5} = 15$ Hz et $J_{4-3} = 10,4$ Hz, 1H, H₄); 6,80 (d, $J_{5-4} = 15$ Hz, 1H, H₅); 6,90 (d, $J_{5'-6'} = 8,3$ Hz, 1H, H₅); 6,96 (d, $J_{2'-6'} = 2$ Hz, 1H, H_{2'}); 7,02 (dd, $J_{6'-5'} = 8,3$ Hz et $J_{6'-2'} = 2$ Hz, 1H, H_{6'}); 7,20 (s, 1H, H_{thiophène}); 7,48 (dd, $J_{3-2} = 14,9$ Hz et $J_{3-4} = 10,2$ Hz, 1H, H₃); 9,10 (s, 1H, NH).

10 Masse (ESI): [M+H]⁺ : 388.

C₂₀H₂₁NO₅S : 387,38.

Exemple 28:

N,N'-diéthyl-3-{[(2E,4E)-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)penta-2,4-diényl]amino}-4-méthylthiophène-
 15 2-carboxamide (24)

On agite à 0°C, 0,5g (0,00139 mole) d'acide (22) dans 60ml d'acétonitrile puis on ajoute goutte à goutte 0,194 ml de triéthylamine et on laisse 30 minutes à cette
 20 température. On additionne ensuite 0,133ml de chloroformiate d'éthyle et on poursuit l'agitation 1h30. Le chlorhydrate de triéthylammonium formé est filtré sur fritté et la solution organique est additionnée d'un excès de diéthylamine (4 équivalents) puis chauffée 1h30
 25 à 80°C. Après refroidissement, la solution est concentrée sous pression réduite, le résidu formé est additionné de 50 ml d'eau et extrait par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle.

La phase organique est séchée sur sulfate de
 30 magnésium, puis évaporée. Le résidu est purifié dans l'acétonitrile. Poudre jaune, F: 190°C, poids: 0,2g, Rdt : 34%.

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3400, 3300 (OH, NH), 1670, 1660 (C=O).

RMN¹H (DMSO-d₆): 1,10 (t, 6H, (CH₂CH₃)₂); 2,08 (s, 3H, CH₃thiophène); 3,38 (q, 4H, CH₂CH₃)₂; 3,81 (s, 3H, OCH₃); 6,40 (d, J_{2-3} = 14,5 Hz, 1H, H₂); 6,70, 7,00 (m, 4H, H₄, H₅, H_{5'} et H_{6'}); 7,10 (s, 1H, H_{2'}); 7,24 (dd, J_{3-2} = 14,7 Hz et J_{3-4} = 10 Hz, 1H, H₃); 7,42 (s, 1H H_{thiophène}); 9,34 (s, 1H, OH); 9,74 (s, 1H, NH).

Masse (ESI): [M+H]⁺ 415.

C₂₂H₂₆N₂O₄S: 414,44.

10 Les composés selon l'invention présentent des propriétés apaisantes, anti-radicaux libres, antioxydantes et protectrices contre les UV et trouvent, de ce fait, leur utilisation dans la fabrication de compositions cosmétiques.

15 La présente invention s'étend donc à des compositions cosmétiques comprenant au moins l'un des dérivés de formule (I), isomères et sels ci-dessus, en association avec un support cosmétiquement acceptable.

Les compositions cosmétiques susvisées sont
20 utilisables pour la prévention et le traitement du vieillissement, notamment de la peau, en raison de leurs activités antioxydantes, anti-radicaux libres et protectrices contre les UV; elles sont en outre utilisables pour apaiser la peau et/ou le cuir chevelu, à
25 savoir notamment prévenir l'apparition ou réduire l'intensité d'inconforts cutanés légers, tels que pellicules, rougeurs, démangeaisons, sensibilités, gonflement, brûlures légères (feu du rasoir) et irritations.

30 On décrit ci-après la mesure de l'activité antioxydante de dérivés de formule (I), isomères et sels de la présente invention.

Activité antioxydante

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les radicaux libres sont connus pour être impliqués dans la pathogénèse du vieillissement et de certaines maladies humaines comme le cancer et l'athérosclérose. Ces substances, telles que l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($OH^{\cdot}$), sont naturellement produites en permanence dans le corps humain. Leur action est limitée par des systèmes de défense antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques).

Le stress oxydatif, qui résulte d'un déséquilibre de la balance entre pro-oxydants et anti-oxydants, est responsable de lésions tissulaires et du processus de vieillissement.

Des dérivés selon l'invention ont été testés par des méthodes in vitro. Deux types de tests ont été mis en œuvre :

- un test visant à mesurer la capacité à piéger des radicaux libres (test au DPPH),
- un test d'évaluation du pouvoir antioxydant par la méthode de peroxydation lipidique induite.

1 - Evaluation par piégeage du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)

Cette étude mesure l'activité antiradicalaire d'un composé par capture du radical DPPH. Ce test est largement utilisé pour étudier la capacité d'un composé à donner un hydrogène.

Le principe de cette méthode consiste à mettre en solution le DPPH (0,5mM-DO~1,2) en présence du dérivé à tester à différentes concentrations (80, 40 et 25µM) et à

37°C pendant 30 minutes. L'activité se traduit par une décoloration du DPPH (violet). L'absorbance (densité optique DO) a été mesurée à 517 nm au bout de trente minutes sur un spectrophotomètre UV-visible thermostaté à 37°C. Le résultat est exprimé en pourcentage d'inhibition déterminé par la formule :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{A_{\text{contrôle}} - A_{\text{échantillon}}}{A_{\text{contrôle}}}$$

Cette activité a été comparée à celle des produits de référence vitamine E, acide férulique et vinylogue de l'acide férulique [dérivé (17)].

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3 ci-après.

Tableau 3

Composé	% inhibition (C=80µM)	% inhibition (C=50µM)	% inhibition (C=25µM)
3	72	48	45
4	50	31	41
21	93	74	68
22	73	54	50
Acide férulique	78	61	50
17	81	65	62
Vit.E	92	86	41

D'après ces résultats, on constate tout d'abord que les dérivés en série avénalumine (21, 22) sont plus actifs que ceux en série férulique (3, 4). Le composé 21

possède des pourcentages d'inhibition supérieurs à ceux du dérivé (17) et ce, aux trois concentrations étudiées.

Par ailleurs, la présence de la fonction ester du composé (21) joue un rôle essentiel dans l'activité
5 antiradicalaire par rapport à l'acide correspondant (22).

On remarque également que tous les dérivés testés, excepté le dérivé (4), ont une activité de piégeage de radicaux meilleure que celle de la vitamine E, à la concentration de 25 µM.

10 2 - Evaluation de l'auto-oxydation par la méthode du thiocyanate ferrique (FTC)

Cette méthode met en évidence la capacité de capter le radical peroxyde par le dérivé à tester. La méthode est basée sur une peroxydation lipidique de l'acide
15 linoléique, émulsionné par le Tween 20®.

Cette peroxydation est réalisée par action d'un initiateur de radicaux libres, le dihydrochlorhydrate de 2,2'-azobis(2-amidino)propane (AAPH). Le radical peroxyde formé réagit avec le dérivé à tester et conduit à la
20 formation d'un hydroperoxyde et d'un radical alkoxyde $ArO\cdot$. Ce dernier réagit avec le radical peroxyde et permet la formation de produits non radicalaires.

Par ailleurs, les radicaux peroxyde continuent d'oxyder le substrat (l'acide linoléique) pour former
25 également un hydroperoxyde. Cet hydroperoxyde oxyde le fer ferreux présent in situ pour conduire à la formation de fer ferrique Fe^{3+} qui se complexe à l'anion thiocyanate.

Le complexe rouge de thiocyanate ferrique formé
30 absorbe à 500nm.

Le degré d'oxydation est quantifié par l'absorbance mesurée. L'activité antioxydante du dérivé à tester est

donc la capacité à retarder la peroxydation lipidique. Plus la durée pour atteindre le maximum d'absorbance est longue, plus l'antioxydant est puissant.

Cette étude est réalisée sur une période de cinq
5 heures avec un intervalle de temps d'une heure. Le résultat est exprimé par l'absorbance en fonction du temps. La concentration des molécules dans le milieu est de 25 micromoles.

Cette étude, effectuée sur les dérivés 3, 4, 17, 21
10 et 22 de la présente invention et sur l'acide férulique, montre que les dérivés 3, 4, 21 et 22 ont une activité antioxydante, laquelle n'est cependant pas supérieure à celle de l'acide férulique.

Les dérivés, isomères et sels selon l'invention sont
15 également réputés posséder une activité apaisante.

Cette activité est déduite des relations
structure/activité concernant les anesthésiques locaux
dont les structures chimiques dérivent d'amides
benzoïques, anthraniliques et de leurs homologues
20 thiophéniques.

En particulier, d'une part sur la base de la
structure de la lidocaïne et de la prilocaïne qui sont
les deux principes actifs contenus dans la crème
anesthésique dermique bien connue EMLA, et d'autre part
25 sur la base de la structure chimique de l'anesthésique
local la carticaïne qui est un principe actif de choix
des préparations pharmaceutiques utiles en odontologie,
ORL et ophtalmologie et compte tenu de plus des requis
structuraux qui définissent le pharmacophore des
30 anesthésiques locaux, il peut être avancé que les
composés de l'invention présenteront une activité légère
d'anesthésique de surface qui pourra conférer aux

préparations cosmétiques les contenant une activité apaisante.

Compte tenu des concentrations auxquelles sont utilisés les anesthésiques locaux cités plus haut,
5 l'activité apaisante des compositions cosmétiques contenant les composés de l'invention devrait se manifester pour des concentrations de l'ordre de 0,5 à 5% en poids desdites compositions.

Les concentrations ci-dessus seront de même
10 suffisantes pour obtenir les autres effets recherchés (anti-radicaux libres, antioxydation, protection contre les UV) des composés selon l'invention.

Ces compositions cosmétiques sont administrées notamment par voie topique sur la peau et le cuir
15 chevelu, sous forme de crèmes, pommades, gels, lotions, shampoings, mousse à raser.

Le support mis en oeuvre dans ces compositions est fonction de la forme adoptée pour ces dernières ; il peut être aqueux ou non aqueux et comprendre des adjuvants
20 choisis parmi ceux classiquement utilisés dans les produits cosmétiques, tels que alcool éthylique, propylèneglycol, tensioactifs, agents épaississants, agents gélifiants et conservateurs.

On donnera ci-après quelques exemples non limitatifs
25 de compositions selon l'invention.

Il s'agit plus précisément de compositions contenant 1, 2 et 5% en poids du composé n°4 selon l'invention.

Composition N°1: Crème hydrophile H/E

	%	Constituants (nomenclature INCI)	Catégorie
A	2,00	ceteareth-6, stearyl alcohol	tensio-actif non ionique
	2,00	ceteareth-25	tensio-actif non ionique
	4,00	cetearyl alcohol	alcool gras
	10,00	cetearyl octanoate	tensio-actif non ionique
	3,00	glyceryl stearate	émollient, émulsionnant
	5,00	petrolatum	conditionneur, épaississant, protecteur
B	0,20	EDTA	chélatant
	5,00	propylene glycol	humectant, solvant
	q.s.	conservateur	
	q.s.p. 100,00	aqua	
C	1 (ou 2 ou 5)	Substance active : Composé n°4	
Chauffer les phases A et B séparément à 80°C. Ajouter et mélanger la phase aqueuse B à la phase grasse A et homogénéiser parfaitement. Refroidir le mélange à 40°C et ajouter la phase C et homogénéiser.			

Composition N°2: Crème hydrophile H/E

	%	Constituants (nomenclature INCI)	Catégorie
A	6,00	PEG-7 hydrogenated castor oil	corps gras, conditionneur, épaississant
	10,00	mineral oil	conditionneur, émollient
	3,00	petrolatum	conditionneur, épaississant, protecteur
	5,00	caprylic/capric triglycerides	corps gras, émollient, conditionneur
	2,00	PEG-45/Dodecyl glycol copolymer	tensio-actif non ionique
	5,00	jojoba oil	huile végétale, régénérant, réparateur conditionneur
	1,00	quaternium-18 bentonite	absorbant, épaississant
B	0,10	EDTA	chélatant
	3,00	propylene glycol	humectant, solvant
	q.s.	preservative	
	q.s.p. 100,00	aqua	
C	1 (ou 2 ou 5)	Substance active : composé n°4	
Chauffer les phases A et B séparément à 80°C. Ajouter et mélanger la phase aqueuse B à la phase grasse A et homogénéiser parfaitement. Refroidir le mélange à 40°C et ajouter la phase C et homogénéiser.			

Composition N°3: Pommade

	%	Constituants (nomenclature INCI)	Catégorie
A	7,00	petrolatum	cire minérale, conditionneur, épaississant, protecteur
	13,00	microcristalline wax	cire minérale, émollient, protecteur
	q.s.p. 100,00	paraffinum liquidum	émolliente, protectrice
	1 (ou 2 ou 5)	Substance active : composé n°4	
Au bain marie, faire fondre les cires minérales dans la paraffine liquide ; quand les cires sont fondues, retirer du bain marie et bien remuer le mélange jusqu'à ce qu'il commence à prendre, ensuite ajouter le composé n°4 et bien mélanger.			

5

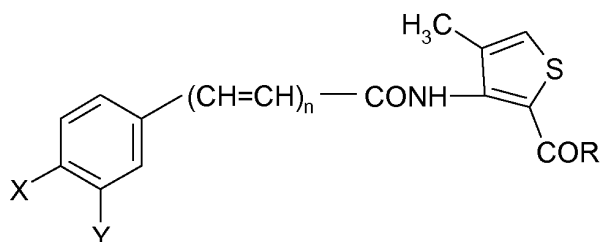
Composition N°4: Pommade

	%	Constituants (nomenclature INCI)	Catégorie
A	25,00	beeswax	stabilisateur d'émulsion, conditionneur, épaississant
	q.s.p. 100,00	mineral oil	conditionneur, émolliente
	1 (ou 2 ou 5)	Substance active : composé n°4	
Au bain marie, faire fondre la cire d'abeille dans l'huile minérale ; quand la cire est fondue, retirer du bain marie et bien remuer le mélange jusqu'à ce qu'il commence à prendre, ensuite ajouter le composé n°4 et bien mélanger.			

Revendications

1. Dérivés amides de formule générale :

5



(I)

dans laquelle :

10

- $n = 1$ ou 2 ,
- quand $n=1$, le couple (X,Y) prend la valeur (H,H) ou (OH,OCH_3) ,
- quand $n=2$, le couple (X,Y) prend la valeur (OH,OCH_3) , et

15

- R représente un groupe OH, un groupe OR' où R' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C_1 - C_{12} , ou un groupe NR_1R_2 où R_1 et R_2 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C_1 - C_6 , ou un groupe

20

- cycloalkyle en C_3 - C_8 ramifié ou non, ainsi que leurs isomères et sels.

2. Dérivés, isomères et sels selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle $n = 1$.

3. Dérivés, isomères et sels selon la revendication 2, de formule (I) dans laquelle X, Y et R ont les significations suivantes :

- couple $(X,Y) = (OH, OCH_3)$, et

- R=OH, OCH₃, OC₂H₅, O-nC₃H₇, O-isoC₃H₇, O-nC₄H₉, O-isoC₄H₉, O-tert.C₄H₉ ou O(CH₂)₁₁-CH₃.

4. Dérivés, isomères et sels selon la revendication 2, de formule (I) dans laquelle X, Y et R ont les significations suivantes :

- couple (X,Y)= (OH, OCH₃), et
 - R=NR₁R₂ où le couple (R₁,R₂)=(H,H), (H,CH₃), (H,nC₃H₇), (H,isoC₃H₇), (H,nC₄H₉), (H,isoC₄H₉) ou (H,tertC₄H₉).

5. Dérivés, isomères et sels selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle n = 2.

6. Dérivés, isomères et sels selon la revendication 5, de formule (I) dans laquelle X, Y et R ont les significations suivantes :

- couple (X,Y)= (OH, OCH₃), et
 - R=OH, OCH₃, OC₂H₅, O-nC₃H₇, O-isoC₃H₇, O-nC₄H₉, O-isoC₄H₉, O-tert.C₄H₉ ou O(CH₂)₁₁-CH₃.

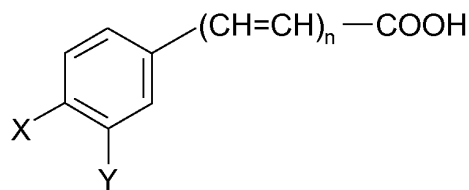
7. Dérivés, isomères et sels selon la revendication 5, de formule (I) dans laquelle X, Y et R ont les significations suivantes :

- couple (X,Y)= (OH, OCH₃), et
 - R=NR₁R₂ où le couple (R₁,R₂)=(H,H), (H,CH₃), (H,nC₃H₇), (H,isoC₃H₇), (H,nC₄H₉), (H,isoC₄H₉) ou (H,tertC₄H₉).

8. Dérivé selon la revendication 1, constitué par l'acide 3-{[(2E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl]amino}-4-méthylthiophène-2-carboxylique.

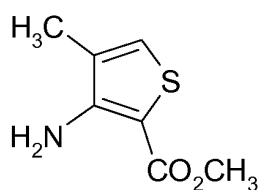
9. Procédé de préparation des dérivés, isomères et sels selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :

(i) la réaction des composés de formule:



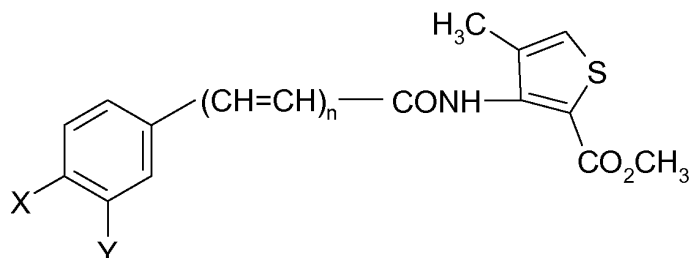
(II)

dans laquelle X, Y et n ont les mêmes significations
 que dans la revendication 1, avec le 4-méthyl-3-
 5 aminothiophène-2-carboxylate de méthyle de formule :



(III)

10 pour obtenir les dérivés de formule :



(ii) la conversion par hydrolyse du groupe CO_2CH_3
 15 présent sur le noyau thiophène des dérivés obtenus à
 l'étape (i), en un groupe carboxyle, pour obtenir des
 dérivés de formule (I) dans laquelle $\text{R}=\text{OH}$,

(iii) l'estérification éventuelle du groupe
 carboxyle des dérivés (I) obtenus à l'étape (ii), par un
 20 alcool $\text{R}'\text{OH}$ où R' a la même signification que dans la
 revendication 1, pour obtenir les dérivés de formule (I)
 dans laquelle $\text{R}=\text{OR}'$,

(iv) l'amidation éventuelle des dérivés de formule (I) obtenus à l'étape (ii) par un composé HNR_1R_2 où R_1 et R_2 ont la même signification que dans la revendication 1, pour obtenir les dérivés de formule (I) dans laquelle
5 $\text{R}=\text{NR}_1\text{R}_2$, et

(v) la salification éventuelle des dérivés de formule (I) obtenus à l'étape (ii) par une base minérale ou organique appropriée.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel X
10 dans la formule (I) représente le groupe OH, ce dernier groupe étant protégé, avant la réaction (i) ci-dessus, par un groupe protecteur, tel qu'un groupe CH_3CO , la réaction (i) étant suivie de la déprotection dudit groupe OH.

15 11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel, lors de la réaction (i), le groupe carboxyle du composé de formule (II) est mis en œuvre sous une forme activée, telle que la forme d'un anhydride mixte.

12. Utilisation des dérivés, isomères et sels selon
20 l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'une composition cosmétique.

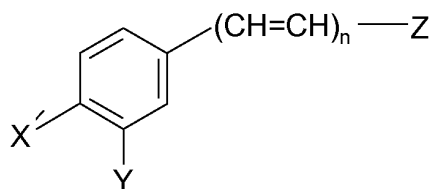
13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la composition est destinée à prévenir et traiter le vieillissement cutané et à apaiser
25 la peau et/ou le cuir chevelu.

14. Composition cosmétique comprenant au moins un dérivé, isomère ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un véhicule acceptable sur le plan cosmétique.

30 15. Composition cosmétique selon la revendication 14, destinée à prévenir et traiter le vieillissement cutané et à apaiser la peau et/ou le cuir chevelu contre des inconforts cutanés légers, tels que pellicules,

rougeurs, démangeaisons, sensibilités, gonflements, brûlures légers et irritations.

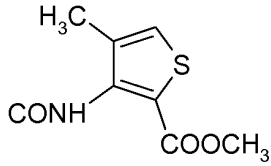
16. Intermédiaires de synthèse de formule suivante :

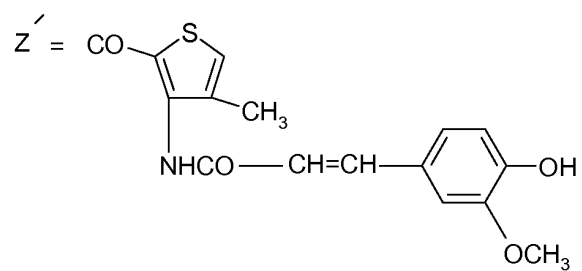


5

dans laquelle X' , Y , n et Z ont les significations suivantes :

X'	Y	n	Z
CH_3COO	CH_3O	1	$COO-COOC_2H_5$
CH_3COO	CH_3O	1	Chemical structure of Z: A thiophene ring with a methyl group (H_3C) at position 5, a methoxycarbonyl group ($COOCH_3$) at position 2, and an acetamido group ($CONH$) at position 4.
OH	CH_3O	1	Chemical structure of Z: A thiophene ring with a methyl group (H_3C) at position 5, a methoxycarbonyl group ($COOZ'$) at position 2, and an acetamido group ($CONH$) at position 4.
OH	CH_3O	1	Chemical structure of Z: A thiophene ring with a methyl group (H_3C) at position 5, a methoxycarbonyl group ($CO-N$) at position 2, and an acetamido group ($CONH$) at position 4. The N is part of a pyridine ring.

t.Bu (Me) ₂ Si-O	CH ₃ O	1	CHO
t.Bu (Me) ₂ Si-O	CH ₃ O	2	COOC ₂ H ₅
CH ₃ COO	CH ₃ O	2	COOC ₂ H ₅
OH	CH ₃ O	2	COOC ₂ H ₅
CH ₃ COO	CH ₃ O	2	COOH
CH ₃ COO	CH ₃ O	2	COO-COOC ₂ H ₅
CH ₃ COO	CH ₃ O	2	





RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 734301
FR 1052650

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	JP 9 059139 A (NISSIN FOOD PRODUCTS LTD) 4 mars 1997 (1997-03-04) * ethyl ester of 5-[4-(acetyloxy)-3-methoxyphenyl]-2,4-pent adienoic acid; RN: 188985-59-3 *	16	C07D333/38 A61K8/49 A61Q19/08
X	Y. ZHAO, M.L. SINNOTT: "a new affinity ligand for the isolation of a single feruloyl esterase (FAE-III) from <i>Aspergillus niger</i> " BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 5, 2000, pages 917-924, XP002590718 * E-4-0-(ter-Butyldimethylsilyl)-3-methoxyci nmaldehyde; page 921 *	16	
X	M.-A. BAZIN, L.EL KIHIL, M. JOUANNE, J.-C. LANCELOT, S. RAULT: "synthesis of new avelumic carboxamide derivatives in the ferulic series" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 38, no. 22, 2008, pages 3947-3959, XP009135860 * p.3948, dernière phrase-p.3949, première ligne. p.3941, dernière phrase.composés 8,9,10,11,12 *	16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
		-/-	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
7 juillet 2010		Schuemacher, Anne	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 734301
FR 1052650

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US,; 8 février 2010 (2010-02-08), XP002590719 Database accession no. 0006091031 * order number : MX-0139; & "Ambinter Stock Screening Collection" 50, Avenue de versailles F-75016 Paris France *	1,2	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	HITOSHI OINUMA ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF SUBSTITUTED BENZENESULFONAMIDES AS NOVEL POTENT MEMBRANE-BOUND PHOSPHOLIPASE A2 INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD- DOI:10.1021/JM00111A048, vol. 34, no. 7, 1 juillet 1991 (1991-07-01), pages 2260-2267, XP00602078 ISSN: 0022-2623 * scheme I, compound 8; composé 2 *	1-16	
Y	EP 0 227 431 A1 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 1 juillet 1987 (1987-07-01) * revendications 1,10,11; exemples 1,2,6-8,12,13,15,28 *	1-16	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
7 juillet 2010		Schuemacher, Anne	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1052650 FA 734301

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **07-07-2010**
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
JP 9059139	A	04-03-1997	JP	2843975 B2	06-01-1999
EP 0227431	A1	01-07-1987	JP	62175466 A	01-08-1987