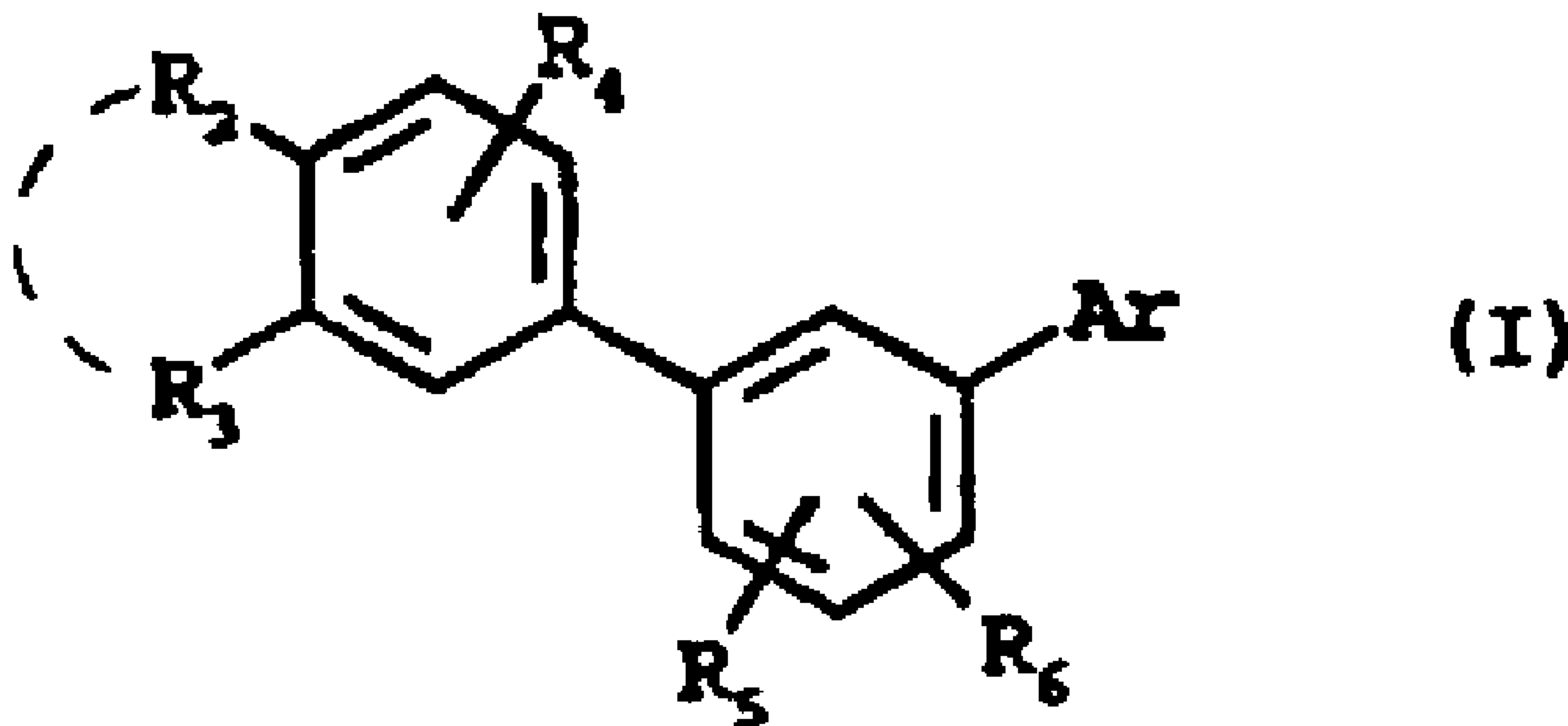




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1998/08/21
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1999/03/04
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2006/10/10
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1999/04/14
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1998/001834
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1999/010308
(30) Priorité/Priority: 1997/08/21 (FR97/10552)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 65/17* (2006.01),
A61K 31/235 (2006.01), *A61K 31/19* (2006.01),
A61P 17/00 (2006.01), *A61Q 19/00* (2006.01),
A61Q 5/00 (2006.01), *C07C 65/26* (2006.01),
C07C 69/94 (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
BERNARDON, JEAN-MICHEL, FR;
NEDONCELLE, PHILIPPE, FR
(73) Propriétaire/Owner:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES BIPHENYLIQUES SUBSTITUES PAR UN RADICAL AROMATIQUE OU HETEROAROMATIQUE ET
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT
(54) Title: BIPHENYL DERIVATIVES SUBSTITUTED BY AN AROMATIC OR HETEROAROMATIC RADICAL AND
PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME



(57) **Abrégé/Abstract:**

Composés de formule (I), dans laquelle Ar représente un radical aromatique ou un radical hétéroaromatique éventuellement substitué notamment par un alkyle ou un groupe carboxylique, R² et R³, représentent notamment H, alkyle, ou R² et R³, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons, R⁴ et R⁵ représentent notamment H ou halogène, R⁶ représente notamment H ou alkyle inférieur, et les sels des composés de formule (I). Ces composés sont utilisables notamment dans le traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, et pour lutter contre le vieillissement de la peau.



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

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

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 65/17, 65/26, 69/94, A61K 31/19, 31/235	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/10308 (43) Date de publication internationale: 4 mars 1999 (04.03.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01834 (22) Date de dépôt international: 21 août 1998 (21.08.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/10552 21 août 1997 (21.08.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). NEDONCELLE, Philippe [FR/FR]; 11, avenue de la Libération, F-06130 Grasse (FR). (74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Nony & Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (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, GM, HR, HU, ID, 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, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: BIPHENYL DERIVATIVES SUBSTITUTED BY AN AROMATIC OR HETEROAROMATIC RADICAL AND PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME		
(54) Titre: DERIVES BIPHENYLIQUES SUBSTITUES PAR UN RADICAL AROMATIQUE OU HETEROAROMATIQUE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT		
(I)		
(57) Abstract The invention concerns compounds of formula (I) in which: Ar represents an aromatic radical or a heteroaromatic radical optionally substituted in particular by an alkyl or a carboxylic group; R₂ and R₃, represent in particular H, alkyl, or R₂ and R₃, together form a cycle with 5 or 6 chains; R₄ and R₅ represent in particular H or halogen; R₆ represents in particular H or lower alkyl, and the salts of the compounds of formula (I). Said compounds can be used in particular for treating dermatological diseases related to keratinization disorder, and to fight against skin ageing.		
(57) Abrégé Composés de formule (I), dans laquelle Ar représente un radical aromatique ou un radical hétéroaromatique éventuellement substitué notamment par un alkyle ou un groupe carboxylique, R₂ et R₃, représentent notamment H, alkyle, ou R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons, R₄ et R₅ représentent notamment H ou halogène, R₆ représente notamment H ou alkyle inférieur, et les sels des composés de formule (I). Ces composés sont utilisables notamment dans le traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, et pour lutter contre le vieillissement de la peau.		

Dérivés biphényliques substitués par un radical aromatique ou hétéroaromatique et compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des dérivés biphényliques substitués par un radical aromatique ou hétéroaromatique. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vé-

10 térinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

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 affec-

15 tions 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

20 de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

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

Il a déjà été décrit dans l'EP-382 077 des dérivés triaromatiques dont la structure est essentiellement constituée par

30 deux noyaux aromatiques substitués et reliés entre eux par un radical divalent hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comportant en tant qu'hétéroatome un atome d'oxygène, un atome de soufre et/ou au moins un atome d'azote.

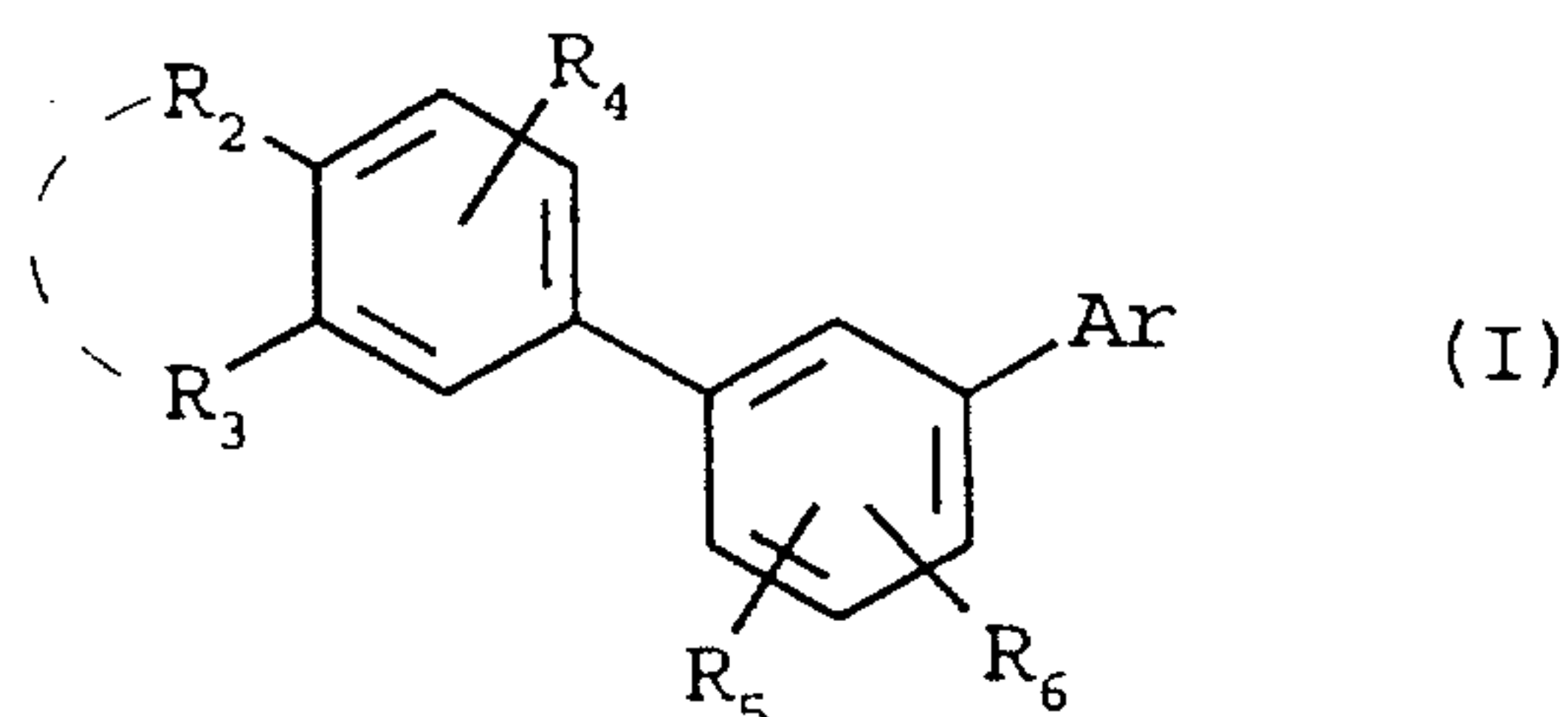
Les composés selon la présente invention qui sont éga-

lement des dérivés triaromatiques se distinguent, par rapport à ceux de l'EP-382 077, essentiellement en ce que lorsqu'ils possèdent un radical hétéroaryle, notamment un radical pyridyle, furyle ou thiényle substitué(s), celui-ci est situé en bout de chaîne conférant ainsi à ces composés une structure chimique totalement différente de celle des composés de l'EP-382 077.

Bien que les composés selon l'invention ne soient pas limités à ceux comportant un radical hétéroaryle, on a néanmoins constaté de façon inattendue et surprenante que les composés comportant un tel radical présentaient d'excellentes propriétés pharmaceutiques et cosmétiques tout à fait similaires à celles des composés selon l'invention comportant en bout de chaîne un radical phényle substitué(s).

On a par ailleurs pu mettre en évidence que les composés selon l'invention tout en présentant une excellente activité étaient pratiquement dénués d'effets secondaires.

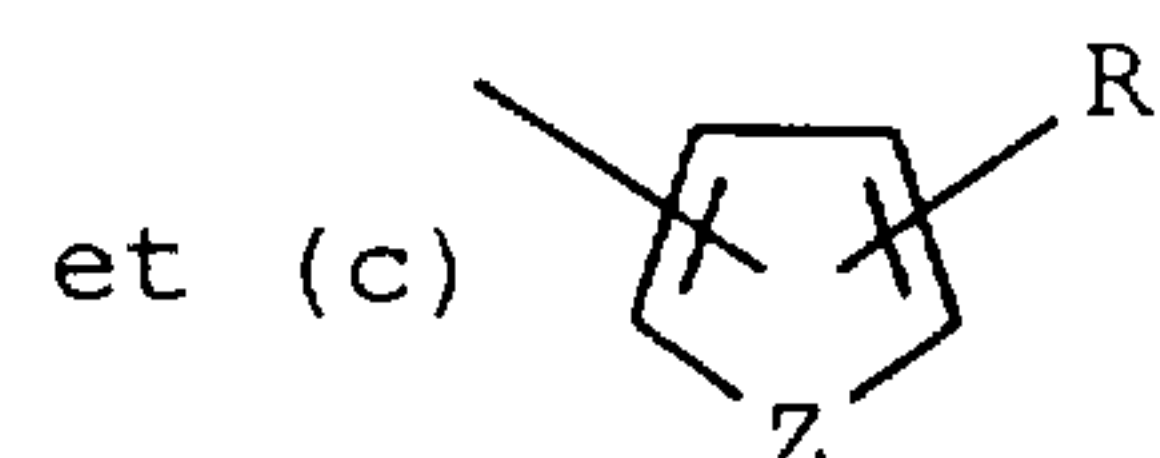
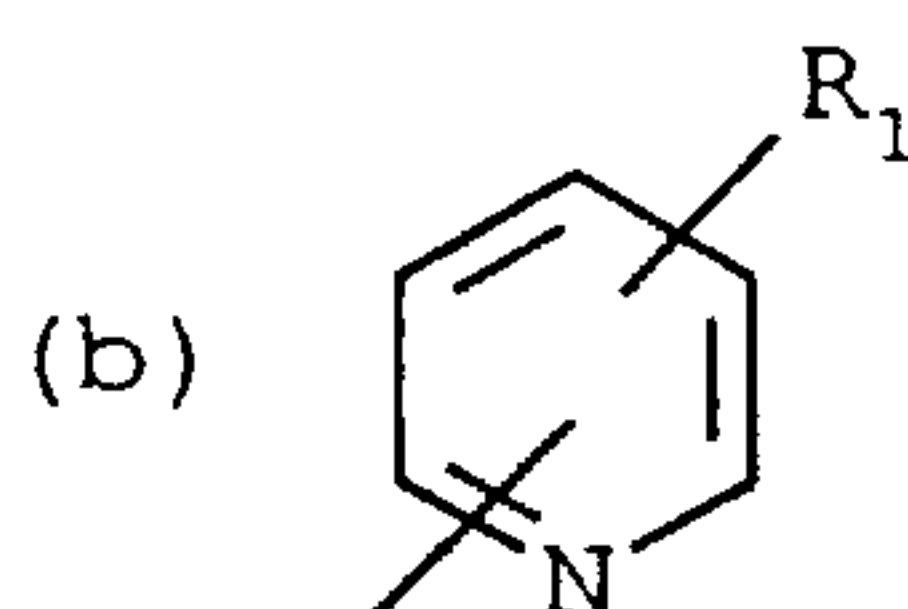
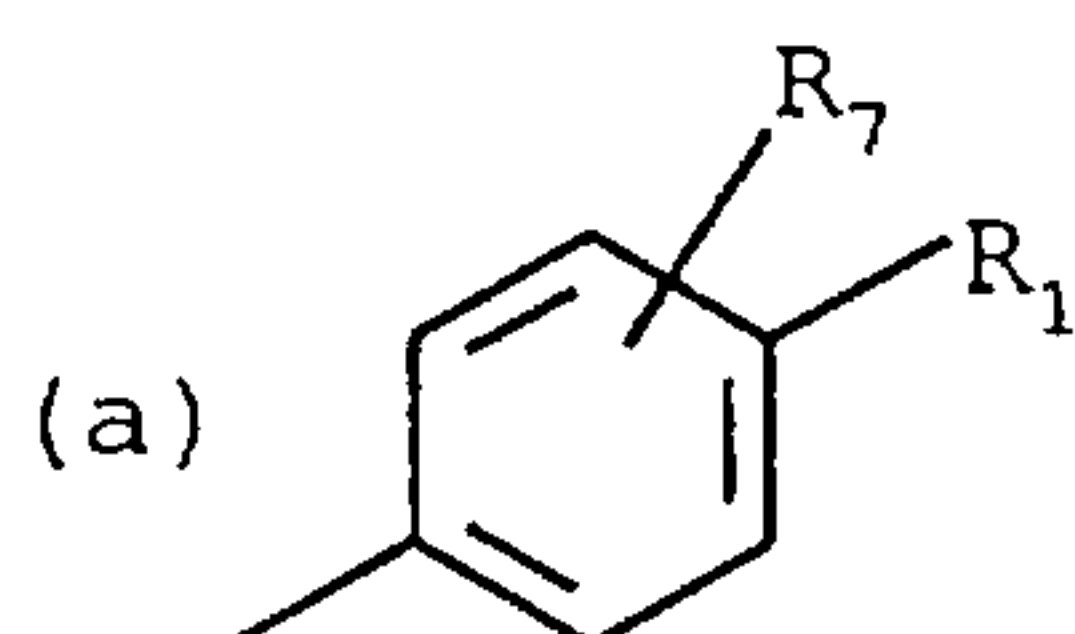
La présente invention a donc pour objet de nouveaux composés qui peuvent être représentés par la formule générale suivante :



20

dans laquelle :

Ar représente un radical aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi :



25

Z étant O ou S,

R₁ représente -CH₃, -CH₂-OH, -OR₈ ou -COR₉,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, al-

kyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₅, cycloalkyle, -ZR₁₀ ou un radical polyéther, l'un au moins de R₂ ou R₃ représentant un alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₅, ou

R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué par au moins un méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre ou par un radical SO ou SO₂,

R₄ représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OR₁₀, -OCOR₁₁, ou un radical polyéther,

R₅ représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OCOR₁₁, -OR₁₂, mono- ou polyhydroxyalkyle, -NO₂, $-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{smallmatrix}$, $-(CH_2)_n-NHCOCH_3$, $-CH=CH-COR_{13}$, $-(CH_2)_nCOR_{13}$,

n étant 0 à 6, $-O-(CH_2)_mCOR_{13}$, $-O-(CH_2)_mOH$, m étant 1 à 12, aryle éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, un radical polyéther ou un radical -CH₂-polyéther.

R₆ représente H, alkyle inférieur ou -OR₁₀,

R₇ représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₂₀, -OR₁₀ ou -OCOR₁₁ ou un radical polyéther,

R₈ représente H, alkyle inférieur ou -COR₁₁,

R₉ représente H, alkyle inférieur, -OR₁₄ ou $-N \begin{smallmatrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{smallmatrix}$,

R₁₀ représente H ou alkyle inférieur,

R₁₁ représente alkyle inférieur,

R₁₂ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué,

R₁₃ représente H, alkyle inférieur, -OR₁₀, aryle ou $-N \begin{smallmatrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{smallmatrix}$,

R₁₄ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué, ou un reste de sucre,

r' et r'', identiques ou différents, représentent H, OH, alkyle inférieur, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé, un reste de peptide ou r' et r'', pris ensemble, forment un hétérocycle,

5 et les sels des composés de formule (I) lorsque R₁ représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I).

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme d'un sel, il s'agit de préférence d'un sel d'un métal
10 alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par alkyle inférieur un radical en C₁-C₆, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, et hexyle.

15 Par alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₅, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle et dodécyle. Lorsque le radical alkyle est en C₁-C₂₀ on entend en outre les radicaux hexadécyle et octadécyle.

Par cycloalkyle, on entend un radical mono- ou polycyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué notamment un radical cyclopentyle, cyclohexyle, 1-méthylcyclohexyle ou 1-adamantyle.

Par monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical hydroxyméthyle, 2-hydroxy-éthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.
25

Par polyhydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 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
30 du pentaérythritol.

Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone interrompu par au moins deux atomes d'oxygène tel que les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

Par radical $-CH_2$ -polyéther, on entend un radical choisi de préférence parmi les radicaux méthoxyméthoxyméthyle, éthoxyméthoxyméthyle ou méthoxyéthoxyméthoxyméthyle.

Par aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy en C_1-C_3 , une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substitué par au moins un alkyle inférieur ou un alkoxy en C_1-C_6 .

10 Par aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy en C_1-C_3 , une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substitué par au moins un alkyle inférieur ou un alkoxy en C_1-C_6 .

Par radical hétéroaryle on entend de préférence un radical pyridyle, furyle ou thiényle, éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy en C_1-C_3 , une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou éventuellement substitué par au moins un alkyle inférieur ou un alkoxy en C_1-C_6 .

Par alkényle, on entend un radical ayant de préférence 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

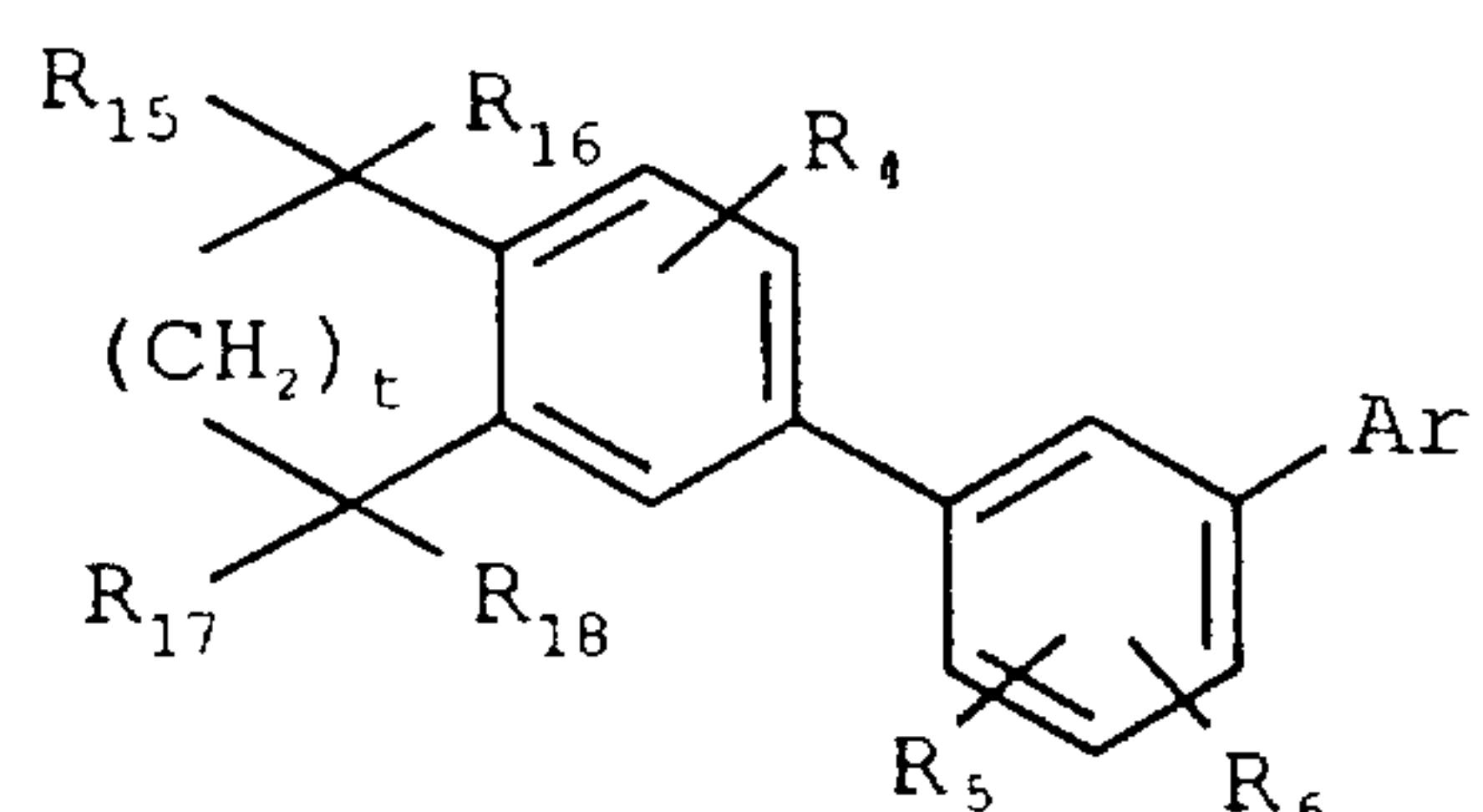
Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment du glucose, du galactose ou du mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

30 Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptides ou de tripeptides résultant de la combinaison d'acides aminés.

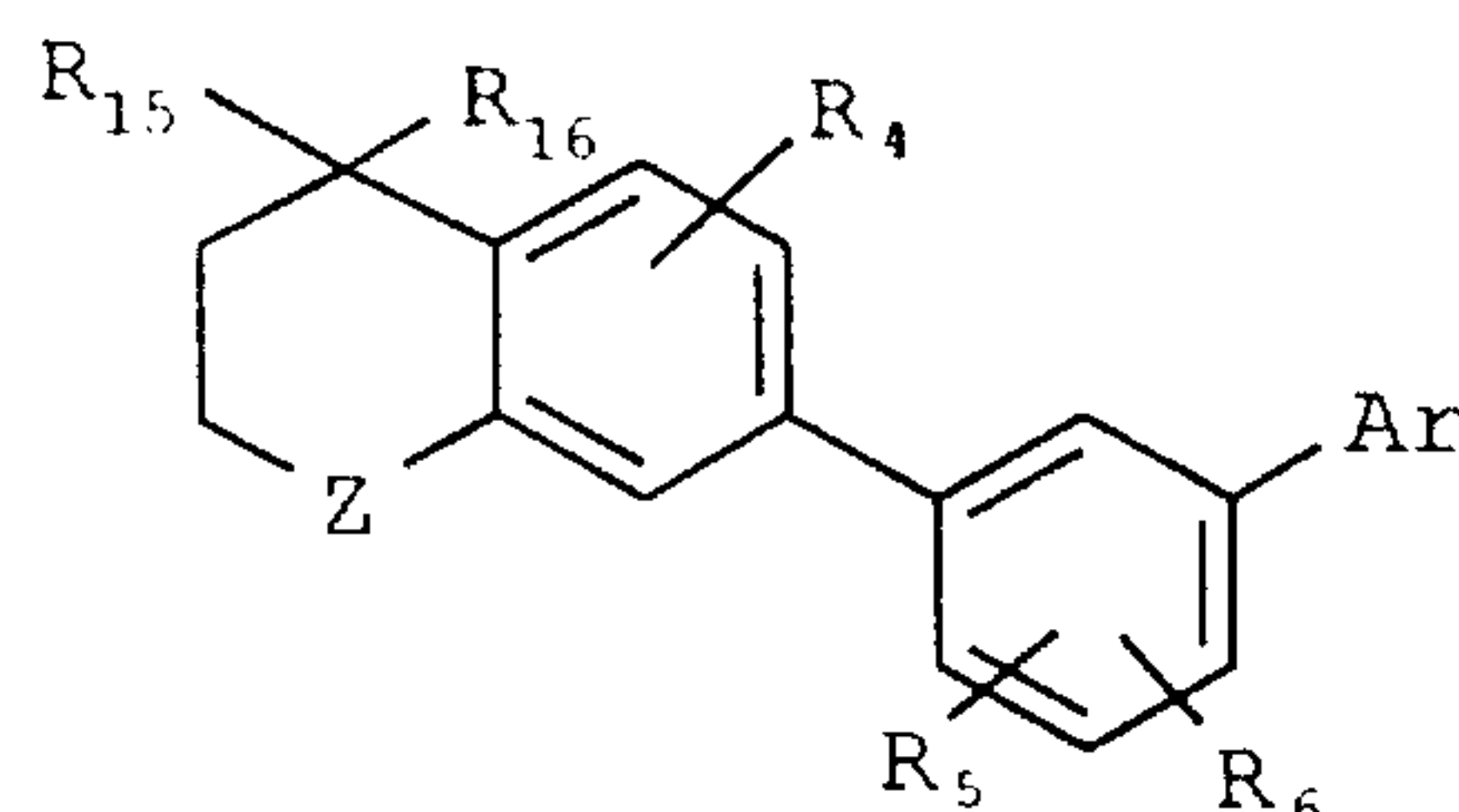
Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pi-péridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un alkyle inférieur en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

5 Lorsque R₄, R₅ et/ou R₇ représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Selon une forme de réalisation préférée, les composés selon l'invention répondent aux formules générales (II) et (III)
10 suivantes :



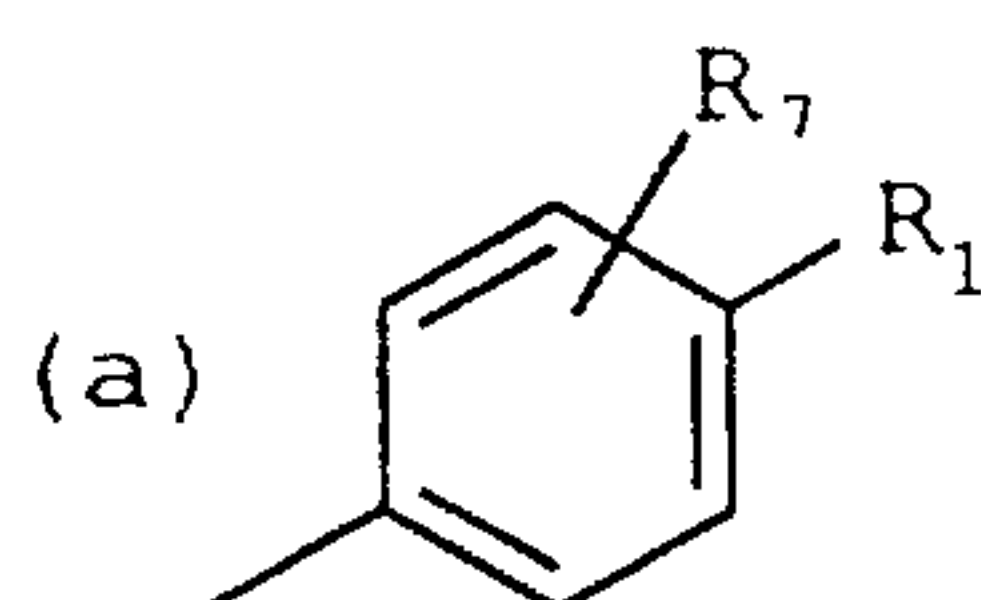
(II)



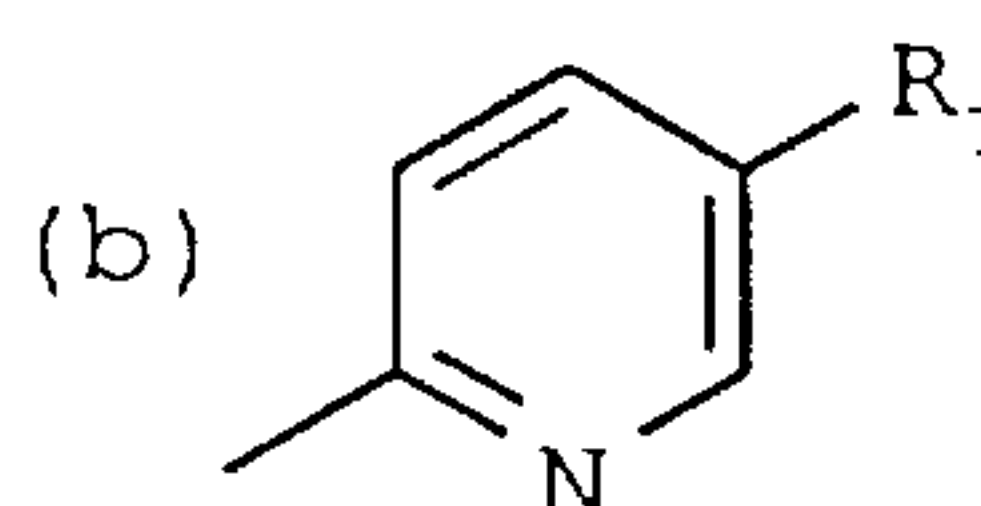
(III)

dans lesquelles :

Ar représente un radical de formule (a) ou (b) suivante :



(a)



(b)

15

R₁, R₄, R₅, R₆, R₇ et Z ayant les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule (I),

R₁₅, R₁₆, R₁₇ et R₁₈, identiques ou différents, représentent H ou -CH₃, et

20

t est 1 ou 2.

Parmi les composés des formules (I) à (III) ci-dessus selon la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

25 - acide 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétra-méthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, et son ester méthylique,

- acide 4-[4-(5-hydroxypentyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, et son ester méthylique,
- acide 4-[4-(6-hydroxyhexyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, et son ester méthylique,
- acide 4-[4-(7-hydroxyheptyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-(8-hydroxyoctyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-(9-hydroxynonyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-méthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-méthoxyéthoxyméthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-benzyloxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4'-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (racémique),
- acide 4'-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (racémique),
- acide 4'-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate de méthyle,
- acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,

- acide 4-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 4-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 4-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 3-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 3-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 3-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,

- acide 2'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';2',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 5 - acide 2'-méthoxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-hydroxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-méthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 10 - acide 3'-méthoxyméthoxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-hydroxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 15 - acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-7-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 20 - acide 2'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 25 - acide 2'-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(3-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 30 - acide 2'-(3-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,

- acide 3''-méthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 2''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 2''-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 2''-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 2''-propyloxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 3''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 6-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-nicotinique,
- acide 5-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-pyridine-2-carboxylique,
- acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-hydroxamique,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-ol,
- [2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-yl]-méthanol,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carbaldéhyde,
- acide 4'-méthoxycarbonylméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,

- acide 4'-carboxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-(5-éthoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 5 - acide 4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide,
- 10 - N-éthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide,
- N,N-diéthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide,
- 15 - morpholin-4-yl-[2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-yl]-méthanone,
- (4-hydroxy-phényl)-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
- 20 - carboxamide,
- acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxyméthyle-4'-carboxylique,
- acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4,4'-dicarboxylique,
- 25 - acide 3'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 30 - acide 3'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';3',1'']terphényl-4'''-carboxylique,

- acide 4'-(5-carboxamido-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-méthoxycarbonyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-carboxyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(4-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(4-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-thiophene-4-carboxylique.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I) ci-dessus selon les schémas réactionnels donnés aux Tableaux A et B.

- En se référant au Tableau A, les composés de formule (Ia) peuvent être obtenus par réaction de couplage de type Suzuki entre un dérivé boronique de formule (6) et un dérivé bromé bi-aromatique de formule (7). Le dérivé boronique de formule (6) est obtenu à partir du dérivé halogéné de formule (5), de préférence le dérivé bromé ou iodé. Le dérivé bromé bi-aromatique de formule (7) peut être obtenu par deux voies différentes faisant intervenir une réaction de couplage de type Suzuki. La première consistant à faire réagir un composé aromatique halogéné de formule (1) avec un dérivé bromé boronique de formule (2) et la se-

conduisant en faisant réagir un dérivé boronique aromatique de formule (3) avec un dérivé aromatique iodobromé de formule (4).

Les conditions de réaction de ces différentes étapes sont essentiellement décrites dans :

- 5 - N. MIYAURA Synthetic Communications **1981**, 11(7), 513-9,
- A. SUZUKI Synlett **1990**, 221,
- A. R. MARTIN Acta Chemica Scandinavia **1993**, 47, 221-30,
- 10 - G. MARCK Tetrahedron Letters **1994**, vol.35, No. 20, 3277-80,
- T. WALLOW J. Org. Chem. **1994**, 59, 5034-7,
- H. ZHANG Tetrahedron Letters **1996**, vol.37, No. 7, 1043-4.

15 Les dérivés boroniques des formules (2), (3) et (6) peuvent être préparés selon les deux méthodes suivantes :

(a) soit par réaction avec le butyllithium puis avec un borate d'alkyle, de préférence le borate de triisopropyle ou de triméthyle, puis hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique,

20 (b) soit par réaction avec l'ester pinacolique de l'acide diboronique selon la méthode décrite par T. ISHIYAMA J. Org. Chem. **1995**, 60, 7508-10.

A partir du composé de formule (Ia) on peut accéder aux composés des formules (Ib) et (Ic).

25 Les composés de formule (Ib) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (Ia) ($R_5=OH$) par réaction d'un dérivé halogéné (9) en présence d'un solvant tel que l'acétone, la méthylcétone, le DMF et d'une base telle que le carbonate de potassium ou l'hydrure de sodium.

30 Les composés de formule (Ic) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (Ia) ($R_5=OH$) par réaction acylation classique à partir d'un acide (10).

Les composés de formule (Id) peuvent être obtenus à partir de composés de formule (Ia) ($R_5=OH$) qui sont dans une pre-

mière étape transformés en dérivés triflates de formule (8) puis dans une deuxième étape, mis à réagir soit dans les conditions de réaction de type Suzuki avec un dérivé boronique aromatique (12) soit dans les conditions de réaction de type Stille avec un dérivé stannique aromatique (11) selon la méthode décrite par A.M. ECHAVARREN J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 5478-86.

En se référant maintenant au Tableau B, les composés des formules (Ie), (If) et (Ig) peuvent être directement obtenus à partir des dérivés triflates de formule (8) par carbonylation en présence d'un catalyseur au palladium et respectivement à l'aide d'un dérivé alcoolique, d'une amine ou d'un trialkylsilane selon les méthodes décrites par J.K. STILLE, Angew Chem. Int., Ed. Engl. **1996**, 508-524 et H. KOTSUKI, Synthesis **1996**, 470-2.

Les composés de formule (Ih) peuvent être également obtenus à partir des dérivés triflates de formule (8) par réaction avec un ester acrylique (13) en présence d'un catalyseur au palladium selon la méthode décrite dans J. Med. Chem. **1990**, vol.33, No.7, 1919-24. A partir du composé insaturé de formule (Ih), on peut directement accéder par hydrogénation catalytique au composé de formule (Ii).

Les composés de formule (Ij) peuvent être obtenus toujours à partir des dérivés triflates de formule (8) par réaction avec des dérivés stanniques tels que le vinyltributylétain ou l'allyltributylétain (14) en présence d'un catalyseur au palladium. Le composé intermédiaire obtenu de formule (15) est alors soumis à une réaction d'oxydation avec le tétraoxyde d'osmium dans les conditions décrites dans J. Org. Chem. **1990**, vol.55, No.3, 906-9 et J. Med. Chem. **1991**, vol.34, No.5, 1614-23.

Lorsque dans les composés de formule (I) selon l'invention, R₁ représente le radical -COOH, ceux-ci sont préparés selon deux voies de synthèse différentes :

(a) La première consiste à protéger la fonction acide carboxylique par un groupe protecteur de type alkyle, allyle,

benzyle ou tert-butyle.

Lorsque le groupe protecteur est un alkyle, la déprotection est obtenue au moyen de soude ou d'hydroxyde de lithium dans un solvant alcoolique tel que le méthanol ou le THF.

5 Lorsque le groupe protecteur est un radical allyle, la déprotection est réalisée au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire telle que la morpholine.

10 Lorsque le groupe protecteur est un radical benzyle, la déprotection est réalisée en présence d'hydrogène au moyen d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon.

Enfin, lorsque le groupe protecteur est un radical tert-butyle, la déprotection est réalisée au moyen d'iodure de triméthylsilane.

15 (b) La deuxième consiste à partir du composé phénolique correspondant qui est transformé en triflate, puis soumis à une carbonylation en présence d'un catalyseur au palladium.

Lorsque dans les composés de formule (I) selon l'invention R_1 représente une fonction alcool, ceux-ci peuvent être ob-
20 tenus :

(a) soit à partir des dérivés aldéhydiques correspondants par action d'un hydrure alcalin tel que le borohydrure de sodium dans un solvant alcoolique tel que le méthanol,

(b) soit à partir des dérivés acides de formule
25 (Ie) ($R_{10}=H$) par réduction avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

Lorsque dans les composés de formule (I) selon l'invention, R_1 représente une fonction aldéhyde, ceux-ci peuvent être obtenus par oxydation des alcools correspondants en présence
30 d'oxyde de manganèse, de dichromate de pyridinium ou du réactif de Swern.

Enfin, lorsque dans les composés de formule (I) selon l'invention, R_1 représente une fonction amide, ceux-ci peuvent être obtenus par réaction des chlorures d'acides, obtenus à par-

tir des acides carboxyliques correspondants, avec des amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de carbonyldiimidazole.

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

Ces composés présentent une activité agoniste ou antagoniste vis-à-vis de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs biologiques dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de la souris (Skin Pharmacol. 3, p.256-267, 1990) et/ou sur la différenciation des kératinocytes humains in vitro (Skin Pharmacol. 3, p.70-85, 1990). Ces tests sus-mentionnés montrent les activités des composés dans les domaines de la différenciation et de la prolifération. Les activités peuvent aussi être mesurées dans des tests de transactivation cellulaire à l'aide de récepteurs recombinants RARs selon la méthode B.A. Bernard et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 1992, vol. 186, 977-983.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines des traitements suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés 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 ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les for-

mes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée telle que l'eczéma, ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

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

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

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

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

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

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

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

11) pour traiter ou prévenir des états cancéreux ou précancéreux,

12) pour traiter les affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) pour traiter toute affection d'origine virale au

niveau cutané ou général,

14) pour prévenir ou traiter l'alopécie,

15) pour traiter les affections dermatologiques ou générales à composante immunologique, et

5 16) pour traiter les affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

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
10 rétinoloïde, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -cétoacides 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
15 la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase ou SOD, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple l'acide lactique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide glycolique,
20 l'acide mandélique, l'acide tartrique, l'acide glycérique ou l'acide ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

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

Les compositions pharmaceutiques sont destinées notamment au traitement des affections susmentionnées, et sont caractérisées par le fait qu'elles contiennent un support
30 pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu, 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 compositions peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émul-
sions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par
voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous
forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour in-
jection.

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

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

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

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

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en parti-

culier 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
5 néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photoinduit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinoïde,
10 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 derniers composés étant tels que définis ci-dessus.
15

La présente invention a donc également pour objet une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de
20 ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, ladite composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

25 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 au poids total de la composition.

Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon
30 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 caféique ou l'acide kojique ; des émollients ;

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
5 leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle ; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamysine et ses esters, les tétracyclines ; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le
10 Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine- 3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène ; des agents anti-
15 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,
20 des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole
25 ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations pharmaceutiques et cosmétiques à base de ces
30 composés.

EXEMPLESEXEMPLE 1

5 Acide 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoïque.

(a) acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique.

10 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 21,38 g (80,0 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphtalène et 50 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte à goutte 38,4 ml (96,0 mmoles) de n-butyllithium (2,5M dans l'hexane) et agite une heure. A cette même température on ajoute
15 goutte à goutte 27,7 ml (120,0 mmoles) de triisopropylborate et agite pendant 2 heures. A -50°C on ajoute 350 ml d'acide chlorhydrique (1N) et laisse remonter à la température ambiante. On extrait le milieu réactionnel avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On
20 recueille 18,60 g (100%) de l'acide boronique attendu, sous la forme d'une huile qui cristallise lentement. Point de fusion 190-192°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,75 (s, 4H), 4,88 (s, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz),
25 8,21 (s, 1H).

(b) 4-(4-hydroxyphényl)benzoate de méthyle (ou d'éthyle).

Dans un ballon, on introduit 10,10 g (47,3 mmoles) de
30 l'acide 4-(4-hydroxyphényl)benzoïque, 150 ml de méthanol (ou d'éthanol) et ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux pendant douze heures, évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu obtenu par un mélange d'eau et d'éther éthylique, décante la phase organique,

lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 10,60 g (98%) de l'ester attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (ester méthylique) (CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H), 6,90 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 9,77 (s, 1H).

(c) 4-(3-bromo-4-hydroxyphényl)benzoate de méthyle (ou d'éthyle).

10

Dans un ballon, on introduit 9,35 g (41,0 mmoles) de 4-(4-hydroxyphényl) benzoate de méthyle (ou d'éthyle), 125 ml de dioxanne et 40 ml de THF. On ajoute 12,19 g (49,1 mmoles) de complexe Br₂/dioxanne et agite 24 heures à la température ambiante. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (20/80). Après évaporation des solvants, on recueille 10,80 g (86%) du produit attendu, sous la forme de cristaux blancs de point de fusion 145-146°C (ester méthylique).

¹H NMR (ester méthylique) (CDCl₃) δ 3,94 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,1 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,08 (d, 2H, J = 8,5 Hz).

25
30

(d) 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoate de méthyle (ou d'éthyle).

Dans un tricol, on introduit 11,41 g (49,1 mmoles) d'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique, 0,06 g (32,7 mmoles) de 4-(3-bromo-4-hydroxyphényl)benzoate de méthyle (ou d'éthyle), 640 ml de toluène et 39,3 ml (78,6 mmo-

les) d'une solution de carbonate de potassium (2M). On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'azote, ajoute 69 mg (0,06 mmole) de tétrakistriphénylphosphine palladium(0) et chauffe à 90°C pendant vingt heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, acidifie. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. On recueille 11,57 g (85%) du produit attendu, sous la forme d'un solide jaune très clair de point de fusion 178-181°C (ester méthyl-
10 que).

¹H NMR (ester méthyl-
15 que) (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,52 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 7,1 / 1,9 Hz), 7,42 à 7,44 (m, 2H), 7,47 à 7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,08 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

(e) acide 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoïque.

20

Dans un ballon, on introduit 1,24 g (3,0 mmoles) de l'ester méthyl-
25 que (ou éthylique) obtenu à l'exemple 1(d) et 7,5 ml de soude méthanolique (4N). On chauffe à reflux pendant quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est chromatographié sur une courte colonne de silice, élué avec de l'éther éthylique. On recueille 1,00 g (83%) d'acide 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] ben-
30 zoïque sous la forme de cristaux blancs de point de fusion 240-241°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,74 (s, 4H), 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 7,2 / 1,8 Hz), 7,42 à

7,48 (m, 2H), 7,54 à 7,58 (m, 2H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

EXEMPLE 2

5 Acide 4-[4-(5-hydroxypentyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

(a) 4-[4-(5-acétoxy-pentyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate de méthyle.

10

Dans un ballon, on introduit 1,66 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 1(d), 150 ml d'acétone et 2,21 g (16,0 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute 2,67 ml (16,0 mmoles) d'acétate de 5-bromopentyle et chauffe à reflux pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend le résidu par l'acétate d'éthyle et l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,20 g (100%) du produit attendu, sous forme d'une huile incolore.

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,32 (s, 12H), 1,66 (s, 4H), 1,45 à 2,05 (m, 6H), 3,41 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,04 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,29 à 7,38 (m, 2H), 7,52 à 7,58 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,87 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

25

(b) acide 4-[4-(5-hydroxypentyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 2,20 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 2(a), on obtient après reprise dans un mélange éther éthylique / hexane (10/90) et filtration, 1,45 g (74%) d'acide 4-[4-(5-hydroxypentyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-

30

naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 195-196°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 12H), 1,49 à 1,61 (m, 3H), 1,72 (s, 4H), 1,77 à 1,85 (m, 3H), 3,59 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,30 à 7,38 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,2 Hz), 7,58 à 7,62 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 3

10 Acide 4-[4-(6-hydroxyhexyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

(a) 4-[4-(6-hydroxyhexyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate de méthyle.

15

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 1,66 g de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 1(d), avec 2,1 ml (16,0 mmoles) de 6-bromohexanol, on obtient 2,10 g (100%) du produit attendu, sous forme d'une huile incolore.

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,41 à 1,93 (m, 8H), 1,72 (s, 4H), 3,65 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,02 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,30 à 7,38 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,3 Hz), 7,59 à 7,62 (m, 2H), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,08 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

25

(b) acide 4-[4-(6-hydroxyhexyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

30 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 2,10 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 3(a), on obtient 1,70 g (86%) d'acide 4-[4-(6-hydroxyhexyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 200-201°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,38 à 1,83 (m, 8H), 1,72 (s, 4H), 3,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,30 à 7,38 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,5/2,3 Hz), 7,60 à 7,62 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 4

Acide 4-[4-(7-hydroxyheptyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

10

(a) 4-[4-(7-hydroxyheptyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 1,50 g (3,5 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 1(d), avec 1,06 g (5,4 mmoles) de 7-bromoheptanol, on obtient 1,43 g (75%) du produit attendu, sous forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,18 à 1,24 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,52 à 1,58 (m, 4H), 1,72 (s, 4H), 1,72 à 1,82 (m, 4H), 3,60 à 3,64 (m, 2H), 4,02 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,39 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,32 à 7,38 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,4 / 2,4 Hz), 7,59 à 7,63 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

25

(b) acide 4-[4-(7-hydroxyheptyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,40 g (2,6 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 4(a), on obtient 1,15 g (87%) d'acide 4-[4-(7-hydroxyheptyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 168-172°C.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,21 à 1,43 (m, 6H), 1,33 (s, 12 H), 1,53 à 1,56 (m, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,77 à 1,82 (m, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,02 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,31 à 7,38 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,16 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 5

Acide 4-[4-(8-hydroxyoctyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

(a) 4-[4-(8-hydroxyoctyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 700 mg (1,7 mmole) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 1(d), avec 1,15 ml (6,7 mmoles) de 8-bromooctanol, on obtient 920 mg (100%) du produit attendu sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,38 à 1,83 (m, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,64 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,02 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,52 à 7,67 (m, 4H), 7,69 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,15 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

(b) acide 4-[4-(8-hydroxyoctyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 920 mg (1,7 mmole) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 5(a), on obtient 740 mg (83%) d'acide 4-[4-(8-hydroxyoctyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme de cristaux jaune clair de point de fusion 155-160°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 12H), 1,38 à 1,83 (m, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,03 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,52 à 7,67 (m, 4H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,15 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

5

EXEMPLE 6

Acide 4-[4-(9-hydroxynonyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

- 10 (a) 4-[4-(9-hydroxynonyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 680 mg (1,6 mmole) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 1(d), avec 1,47 g (6,6 mmoles) de 9-bromononanol, on obtient 920 mg (100%) du produit attendu, sous forme d'une huile brune.

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 12H), 1,38 à 1,83 (m, 14H), 1,72 (s, 4H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,02 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,52 à 7,67 (m, 4H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,15 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

20

(b) acide 4-[4-(9-hydroxynonyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

25 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 920 mg (1,6 mmole) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 6(a), on obtient 720 mg (81%) d'acide 4-[4-(9-hydroxynonyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme de cristaux jaune clair de point de fusion 147-150°C.

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 12H), 1,38 à 1,83 (m, 14H), 1,72 (s, 4H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,03 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,52 à 7,67 (m, 4H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,15 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 7

Acide 4-[4-méthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

- 5 (a) 4-[4-méthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoate de méthyle.

Dans un réacteur et sous courant d'azote, on introduit 1,66 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 10 1(d) et 25 ml de DMF. On ajoute par petites quantités 144 mg (4,8 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile), et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 311 µl (5,0 mmoles) d'iodométhane et agite pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther 15 éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,70 g (100%) du produit attendu sous la forme d'un solide blanc cristallisé.

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 (s, 2H), 7,52 à 7,61 (m, 3H), 7,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

- 25 (b) acide 4-[4-méthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,70 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 7(a), on obtient 1,35 g (81%) d'acide 4-[4-méthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro- 30 5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque de point de fusion 251-255°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,53 à 7,62 (m, 3H), 7,70 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,17 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

EXEMPLE 8

Acide 4-[4-méthoxyéthoxyméthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

5

(a) 4-[4-méthoxyéthoxyméthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de
10 1,66 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 1(d) avec 571 µl (5,0 mmoles) de chlorure de méthoxyéthoxyméthyle, on obtient 1,99 g (99%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc cristallisé.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,37 (d, 3H,
15 J = 0,5 Hz), 3,52 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 3,77 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 3,93 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,30 à 7,37 (m, 3H), 7,51 à 7,60 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

(b) acide 4-[4-méthoxyéthoxyméthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-
20 5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,99 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 8(a), on obtient 1,62 g (84%) d'acide 4-[4-méthoxyéthoxyméthoxy-3-
25 (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 218-219°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 3,76 (t, 2H, J = 3,9 Hz), 5,26 (s, 2H),
30 7,30 à 7,37 (m, 3H), 7,50 à 7,61 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 9

Acide 4-[4-benzyloxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.

- 5 (a) 4-[4-benzyloxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phényl]benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 1,20 g (2,8 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 1(d)
10 avec 400 µl (3,2 mmoles) de bromure de benzyle, on obtient 1,23 g (85%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,23 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,70 (s, 4H), 4,39 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,38 (s, 2H),
15 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,28 à 7,36 (m, 6H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,4 Hz), 7,58 à 7,64 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

- (b) acide 4-[4-benzyloxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque.
20

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,20 g (2,3 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 9(a), on obtient 970 mg (86%) d'acide 4-[4-benzyloxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 241-244°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,23 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,70 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,28 à 7,36 (m, 6H), 7,54
30 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,4 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 10

Acide 4'-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (racémique).

5

(a) 4-toluènesulfonate de 2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthyle (racémique).

Dans un ballon, sous atmosphère d'argon, on introduit
10 5,29 g (40,0 mmoles) de (2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-méthanol (Solketal®) et 10 ml de pyridine. On refroidit à 0°C et ajoute 8,39 g (44,0 mmoles) d'acide paratoluènesulfonique et agite seize heures à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel sur un mélange HCl 1N / éther éthylique, extrait par
15 de l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 9,70 g (85%) du produit attendu sous la forme de cristaux jaunes de point de fusion 45-
20 47°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,74 à 3,80 (m, 1H), 3,93 à 4,07 (m, 3H), 4,23 à 4,32 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

25 (b) 4'-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle (racémique).

Dans un ballon, sous atmosphère d'argon, on introduit
30 3,00 g (7,0 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 1(d), 2,41 g (8,4 mmoles) du tosylate obtenu à l'exemple 10(a), 1,10 g (7,7 mmoles) de carbonate de potassium et 35 ml de DMF. On chauffe le milieu réactionnel pendant une heure à 100°C, refroidit, verse sur un mélange eau / éther éthylique, extrait par

de l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 50% de dichlorométhane et de 50% d'heptane. Après évaporation des sol-
 5 vants, on recueille 2,66 g (70%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,72 (s, 4H), 3,83 (dd, 1H, J = 8,4 / 6,0 Hz), 3,94 à 4,07 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H, J = 9,5 / 4,9 Hz),
 10 4,39 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,40 (q, 1H, J = 5,1 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,3 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

15

(c) 4'-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle (racémique).

20 Dans un ballon, sous atmosphère d'argon, on introduit 1,66 g (3,2 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 10(b), 6,12 g (32,2 mmoles) d'acide paratoluène sulfonique, 60 ml de dichlorométhane et 5 ml de THF. On agite seize heures à la température ambiante, verse le milieu réactionnel sur un mélange eau / éther
 25 éthylique, extrait par de l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur un cake de silice, élué par un mélange composé de 40% d'acétate d'éthyle et 60% d'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,16 g (72%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 56°C.
 30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,73 (s, 4H), 1,87 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 2,49 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 3,60 à 3,80 (m, 2H), 4,03 à 4,16 (m, 3H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 1,8 Hz),

7,38 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,54 à 7,60 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,10 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz).

(d) acide 4'-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-
5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (ra-
cémique).

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,16 g (2,3 mmol) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 10(c), on obtient 897 mg (82%) d'acide 4'-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 258°C.

^1H NMR (CDCl_3 + 2 gouttes de DMSO D_6) δ 1,12 (s, 12H), 1,52 (s, 4H), 3,38 à 3,53 (m, 2H), 3,79 à 3,94 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,10 à 7,17 (m, 2H), 7,34 à 7,39 (m, 3H), 7,45 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

EXEMPLE 11

Acide 4'-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (racémique).

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,00 g (1,8 mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 10(b), on obtient 805 mg (85%) d'acide 4'-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 206°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 12H), 1,36 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 3,84 (dd, 1H, $J = 8,4 / 6,0$ Hz), 3,96 à 4,09 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H, $J = 9,5 / 4,9$ Hz), 4,42 (q, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 8,1 / 1,7$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,57 (dd, 1H, $J = 8,5 /$

2,3 Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

EXEMPLE 12

5 Acide 4'-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

(a) 4'-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate
10 d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a) par réaction de 1,08 g (2,5 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 1(d) avec 1,39 g (7,5 mmoles) de chlorhydrate de 4-(2-
15 chloroéthyl)morpholine, on obtient 500 mg (37%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,32 (s, 12H), 1,41 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,72 (s, 4H), 2,45 (t, 2H, $J = 4,6$ Hz), 2,77 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J = 4,7$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 4,40 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,34 (s, 2H), 7,52 (s, 20 1H), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,4 / 2,4$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

(b) acide 4'-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.
25

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 500 mg (0,92 mmole) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 12(a), on obtient 320 mg (70%) d'acide 4'-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
30 biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 270-272°C.

^1H NMR (CDCl_3 + 2 gouttes de DMSO D_6) δ 1,31 (s, 12H), 1,73 (s, 4H), 2,58 à 2,61 (m, 2H), 3,23 (d, 2H, $J = 11,9$ Hz), 3,38 (br s,

2H), 3,67 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 4,02 (t, 2H, $J = 11,9$ Hz), 4,61 (br s, 2H), 7,08 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J = 8,1 / 1,6$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,4$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,09 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 13

2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle.

10

(a) 3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-4'-trifluorométhanesulfonyloxy-biphényl-4-carboxylate de méthyle.

15 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,66 g (4,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 1(d), 1,56 g (12,8 mmoles) de 4-diméthylaminopyridine et 40 ml de dichlorométhane. On refroidit à 0°C, ajoute goutte à goutte 701 µl (4,2 mmoles) d'anhydride trifluorométhanesulfonique et agite à
20 la température ambiante pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans un mélange d'acide chlorhydrique (1N) et de dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (40/60). On recueille 1,90 g (87%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,23 (dd, 1H, $J = 8,2 / 1,8$ Hz), 7,39 à 7,48 (m, 3H), 7,60 à 7,70 (m, 2H), 7,72 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,13 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

30

(b) 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 469 mg (3,8 mmoles) d'acide
 5 phénylboronique, 1,91 g (3,5 mmoles) de 4-[4-trifluorométhanesulfonate-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoate de méthyle, 4,54 ml (9,1 mmoles) d'une solution de carbonate de sodium (2M), 296 mg de chlorure de lithium et 30 ml de DMF. On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'azote, ajoute 129 mg (0,11 mmole) de tétrakistriphénylphosphinepalladium(0) et chauffe à 90°C pendant
 10 vingt heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, acidifie. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu
 15 obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange d'éther éthylique et d'heptane (5/95). On recueille 480 mg (30%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,55 à 1,63 (m, 4H),
 20 3,90 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,14 à 7,28 (m, 7H), 7,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,70 à 7,73 (m, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

25 EXEMPLE 14

Acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 950 mg
 30 (2,0 mmoles) de l'ester méthylique obtenu à l'exemple 13(b), on recueille 820 mg (89%) d'acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 287-288°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,14 à 7,33 (m, 7H), 7,52 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 8,0 / 1,9 Hz), 7,72 à 7,73 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 8,15 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

5

EXEMPLE 15

Acide 4-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

10

(a) 4-méthoxyméthoxy-bromobenzène.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 48,84 g (282,3 mmoles) de 4-bromophénol avec 25,0 ml (310,5 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 63,85 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile beige.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,46 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,38 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz).

20 (b) acide 4-méthoxyméthoxy-phénylboronique.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 63,81 g (293,0 mmoles) de 4-méthoxyméthoxy-bromobenzène, on obtient 35,42 g (80%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 122°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,52 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,15 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 8,16 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz).

30 (c) 4-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de 357 mg (2,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 15(b) avec

1,00 g (1,8 mmoles) de l'analogue (ester éthylique) du composé obtenu à l'exemple 13(a), on obtient 880 mg (13%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,94 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,58 à 1,63 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,14 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,9 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,0 / 2,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

(d) acide 4-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

15

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 870 mg (1,6 mmole) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 15(c), on recueille 750 mg (91%) d'acide 4-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-

20 [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 249-251°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 0,94 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,54 à 1,66 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,7 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 (dd, H, J = 8,0 / 1,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,14 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 16

Acide 4-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

- 5 (a) 4-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

Dans un tricol de 250 ml, et sous courant d'azote, on in-
10 troduit 3,81 g (5,5 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 15(c), 100 ml d'éthanol et 50 ml de THF. On ajoute goutte à goutte 3,5 ml d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est chauffé pendant quinze minutes à 60°C, puis on ajoute de l'eau, extrait par de l'éther éthylique, lave la phase organique à
15 l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore les solvants. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par de l'heptane, puis par un mélange composé de 20% d'acétate d'éthyle et 80% d'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 2,60 g
20 (74%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 177-179°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,98 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,58 à 1,65 (m, 4H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,91 (s, 1H), 6,71 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 1,8 Hz),
25 7,03 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,9 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

- 30 (b) acide 4-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 980 mg (1,9 mmole) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 16(a), on

recueillie 790 mg (80%) d'acide 4-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 262-266°C.

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,99 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,55 à 1,67 (m, 4H), 6,72 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,12 (dd, 1H, *J* = 8,0 / 1,6 Hz), 7,25 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, *J* = 8,0 / 1,6 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz),
10 8,13 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz).

EXEMPLE 17

Acide 4-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

15

(a) 4-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

20

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 1,40 g (2,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 16(a) avec 250 µl (4,2 mmoles) d'iodure de méthyle, on obtient 1,35 g (96%) du produit attendu, sous la forme d'un solide jaune de point de fusion 112-115°C.

25

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,27 (s, 12H), 1,42 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,58 à 1,65 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 6,78 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,14 (dd, 1H, *J* = 8,1 / 1,9 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, *J* = 8,0 / 4,0 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,74 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz),
30 8,12 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

(b) acide 4-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,30 g
 5 (2,7 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 17(a), on
 recueille 960 mg (74%) d'acide 4-méthoxy-2'-(5,5,8,8-
 tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
 [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une
 poudre blanche de point de fusion 262-266°C.

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,96 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,55 à 1,67 (m, 4H),
 3,78 (s, 3H), 6,78 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,93 (d, 1H,
 $J = 1,6$ Hz), 7,08 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (dd, 1H, $J = 8,2$ /
 1,7 Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz),
 7,65 (dd, 1H, $J = 8,0$ / 1,8 Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,75
 15 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,17 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 18

Acide 3-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-
tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
 20 carboxylique.

(a) 3-méthoxyméthoxy-bromobenzène.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de
 25 100,00 g (577,9 mmoles) de 3-bromophénol avec 48,28 g
 (635,8 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient
 135,32 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile
 beige claire.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,46 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,92 à 7,00 (m, 1H),
 30 7,10 à 7,14 (m, 2H), 7,18 à 7,22 (m, 1H).

(b) acide 3-méthoxyméthoxy-phénylboronique.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 125,00 g (575,8 mmoles) de 3-méthoxyméthoxy-bromobenzène, on obtient
5 86,00 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune qui sera utilisée directement pour l'étape suivante.

(c) 3-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate
10 d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de 3,50 g (19,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 18(b) avec 9,00 g (16,1 mmoles) de l'analogue (ester éthylique) du composé
15 obtenu à l'exemple 13(a), on obtient 7,70 g (87%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 103-104°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,96 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,58 à 1,65 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,89 (s, 2H), 6,76 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 8,2 / 2,4 Hz), 6,91 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,13 à 7,30 (m, 3H), 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

25

(d) acide 3-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

30 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,20 g (2,2 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 18(c), on recueille 1,03 g (90%) d'acide 3-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-

[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 212°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,96 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,56 à 1,66 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 6,85 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 1,9 Hz), 6,91 à 6,94 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H, *J* = 8,1 / 1,8 Hz), 7,17 à 7,23 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,55 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* = 8,0 / 1,9 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 8,21 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

10

EXEMPLE 19

Acide 3-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

15 (a) 3-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 6,26 g (11,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 18(c), on obtient 5,63 g (98%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion inférieur à 70°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,95 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,58 à 1,65 (m, 4H), 4,41 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,95 (s, 1H), 6,63 à 6,76 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,11 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,15 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 1,9 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,63 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 1,9 Hz), 7,71 à 7,73 (m, 1H), 7,73 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 8,13 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

30

(b) acide 3-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

- De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,05 g (2,1 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 19(a), on recueille 820 mg (83%) d'acide 3-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 260-263°C.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,96 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,57 à 1,64 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 8,0 / 2,0 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 20

- Acide 3-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

(a) 3-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

- De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 1,20 g (2,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 19(a) avec 190 µl (3,1 mmoles) d'iodure de méthyle, on obtient 1,08 g (87%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 116-118°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,96 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,58 à 1,66 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 7,6 / 2,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 1,6 Hz),

7,12 à 7,30 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,0$ / 1,8 Hz), 7,72 à 7,74 (m, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,13 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

- 5 (b) acide 3-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,07 g (2,1 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 20(a), on
10 recueille 930 mg (92%) d'acide 3-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 258-259°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,96 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,58 à 1,65 (m, 4H),
15 3,49 (s, 3H), 6,54 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 7,6$ / 2,1 Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz),
7,14 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,0$ / 1,9 Hz), 7,68 à 7,70 (m, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,14 (d,
20 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 21

Acide 2-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
25 carboxylique.

(a) 2-méthoxyméthoxy-bromobenzène.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de
30 15,00 g (86,7 mmoles) de 2-bromophénol avec 8,40 g (104,0 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 18,80 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile beige.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,53 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,89 (dt, 1H, $J = 7,5 / 1,6$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,3 / 1,6$ Hz), 7,25 (dt, 1H, $J = 7,3 / 1,6$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,6$ Hz).

5 (b) acide 2-méthoxyméthoxy-phénylboronique.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 19,00 g (8,7 mmoles) de 2-méthoxyméthoxy-bromobenzène, on obtient 11,00 g (70%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 63-66°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,51 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (dt, 1H, $J = 8,6 / 1,9$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J = 7,3 / 1,8$ Hz).

15 (c) 2-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de 2,73 g (15,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 21(b) avec 7,00 g (12,5 mmoles) de l'analogue (ester éthylique) du composé obtenu à l'exemple 13(a), on obtient 1,50 g (22%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 132-135°C.

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,91 (br s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,54 à 1,63 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,40 à 4,80 (br s, 2H), 6,96 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,02 à 7,29 (m, 7H), 7,47 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,9$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,13
30 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

(d) acide 2-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

5 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 470 mg (0,86 mmole) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 21(c), on recueille 360 mg (81%) d'acide 2-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
10 [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 218-221°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (br s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,52 à 1,64 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 4,40 à 4,80 (br s, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,02 à 7,28 (m, 6H), 7,47 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,9 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,80 (d, 15 2H, J = 8,4 Hz), 8,21 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 22

Acide 2-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

20

(a) 2-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

25 De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 1,10 g (2,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 21(c), on obtient 1,00 g (99%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 161-163°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,93 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,43 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,55 à 1,65 (m, 4H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,10 à 7,20 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,9 Hz), 7,75 (d, 30

2H, $J = 8,5$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 8,15 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

(b) acide 2-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 390 mg (0,77 mmole) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 22(a), on recueille 315 mg (86%) d'acide 2-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 265-269°C.

^1H NMR (CDCl_3 + 2 gouttes de DMSO D_6) δ 0,93 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,55 à 1,62 (m, 4H), 6,77 à 6,85 (m, 2H), 7,02 à 7,13 (m, 3H), 7,18 à 7,27 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,9$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,14 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 23

20 Acide 2-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

(a) 2-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 580 mg (1,2 mmole) du composé obtenu à l'exemple 22(a) avec 110 μl (1,5 mmole) d'iodure de méthyle, on obtient 530 mg (89%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 133-136°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,93 (br s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,56 à 1,63 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz),

6,98 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J = 8,1 / 1,9$ Hz), 7,19 à 7,26 (m, 3H), 7,47 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,9$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,12 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

5

(b) acide 2-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 530 mg (1,0 mmole) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 23(a), on recueille 435 mg (87%) d'acide 2-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 239-243°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,93 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,54 à 1,63 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 6,71 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,95 à 7,01 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,20 à 7,25 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 8,21 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz).

20

EXEMPLE 24

Acide 2'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

25 (a) 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-phénol.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 53,00 g (230,3 mmoles) d'acide boronique obtenu à l'exemple 1(a) 30 avec 23,10 g (133,6 mmoles) de 4-bromophénol, on obtient 60,00 g (70%) du composé attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 137-140°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 4,77 (s, 1H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 8,2 /$

1,9 Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz),
7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz).

(b) 2-bromo-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
5 naphthalèn-2-yl)-phénol.

Dans un ballon, on introduit 39,00 g (139,0 mmoles) du
composé obtenu à l'exemple 24(a) et 350 ml de dichlorométhane.
On ajoute goutte à goutte 23,40 g (146,0 mmoles) de brome en so-
10 lution dans 50 ml de dichlorométhane, et agite trente minutes à
la température ambiante. On évapore à sec le milieu réactionnel,
reprend par de l'eau et de l'acétate d'éthyle, décante la phase
organique, lave à l'aide d'une solution aqueuse de métabisulfite
de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, évapore. On
15 recueille 40,60 g (80%) du produit attendu, sous la forme d'une
huile jaune.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 5,49
(s, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,27 (dd, 1H, $J = 7,7$ /
2,0 Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 7,8$ /
20 2,0 Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

(c) 6-(3-bromo-4-méthoxyméthoxy-phényl)-1,1,4,4-tétraméthyl-
1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène.

25 De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de
40,60 g (113,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 24(b) avec
10,65 ml (135,0 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on
obtient 45,00 g (98%) du produit attendu, sous la forme d'une
huile brune.

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 3,55
(s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,27 (dd, 1H,
 $J = 8,2$ / 1,9 Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,43 (dd, 1H,
 $J = 7,8$ / 2,0 Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,75 (d, 1H,
 $J = 2,2$ Hz).

(d) acide 2-méthoxyméthoxy-5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-phénylboronique.

5 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 45,00 g (112,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 24(c), on obtient 41,50 g (100%) du produit attendu sous la forme d'une huile brune qui sera utilisée directement pour l'étape suivante.

10 (e) 2'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 41,20 g (112,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 24(d) avec
15 30,90 g (112,0 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 18,00 g (34%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,72 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,15 (s, 2H), 7,23 à 7,39 (m, 3H), 7,44 à 7,59 (m, 20 3H), 7,65 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

(f) acide 2'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

25

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,00 g (2,1 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 24(e), on obtient 660 mg (70%) d'acide 2'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
30 sous la forme de cristaux beiges de point de fusion 183-185°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,28 à 7,40 (m, 3H), 7,49 à 7,56 (m, 3H), 7,70 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

EXEMPLE 25

Acide 2'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- 5 (a) 2'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 17,00 g (36,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 24(e), on obtient
10 15,10 g (98%) du produit attendu, sous la forme d'un solide beige de point de fusion 148-152°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,72 (s, 4H), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 5,29 (br s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,31 à 7,39 (m, 2H), 7,46 à 7,52
15 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,17 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

(b) 2'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

20 De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 1,53 g (3,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 25(a) avec 330 µl (5,4 mmoles) d'iodure de méthyle, on obtient 1,40 g (88%) du produit attendu, sous la forme d'une huile brune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,86 (s, 3H), 1,72 (s, 4H), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,31 à 7,39 (m, 2H), 7,46 à 7,52 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,17 (d, 2H, J = 8,3 Hz).
25

- 30 (c) acide 2'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,40 g (3,6 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 25(b), on obtient

1,07 g (72%) d'acide 2'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 233-235°C.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,32 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,32 à 7,39 (m, 2H), 7,49 à 7,58 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz).

10 **EXEMPLE 26**

Acide 2'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- (a) 2'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.
- 15

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 1,34 g (3,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 25(a) avec 460 μl (4,7 mmoles) d'iodure de propyle, on obtient 1,30 g (88%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

20

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,98 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,32 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,72 à 1,77 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 3,98 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,41 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,31 à 7,39 (m, 2H), 7,49 à 7,54 (m, 3H), 7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).
- 25

(b) acide 2'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- 30 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,30 g (3,1 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 26(a), on obtient 850 mg (61%) d'acide 2'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,

sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 199-204°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,98 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,71 à 1,81 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 3,99 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,35 à 7,40 (m, 2H), 7,49 à 7,56 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,17 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 27

Acide 2'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,00 g (2,3 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 25(a), on obtient 800 mg (86%) d'acide 2'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 264-267°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 7,07 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,34 à 7,37 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,4 / 2,3 Hz), 7,47 à 7,49 (m, 2H), 7,72 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 28

Acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';2',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

(a) 5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-2'-trifluorométhanesulfonyloxy-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 2,00 g (4,7 mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 25(a), 1,30 g (4,9 mmoles) de triflate de 4-nitrophénol, 1,30 g (9,3 mmoles) de carbonate de potassium et 30 ml de N,N-diméthylformamide. On agite à la température ambiante pendant

seize heures, verse le milieu réactionnel dans un mélange eau / éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,60 g (100%) du produit attendu, sous la forme de cristaux jaunes de point de fusion 110-113°C.

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,32 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,73 (s, 4H), 4,42 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 8,2$ / 1,9 Hz), 7,39 à 7,50 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,60 à 7,65 (m, 2H), 8,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

10 (b) 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';2',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de 2,60 g (4,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 28(a) avec
15 626 mg (5,1 mmoles) d'acide phénylboronique, on obtient 1,10 g (47%) du produit attendu, sous la forme de cristaux jaunes de point de fusion 233-235°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,32 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,68 (s, 4H), 4,29 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,25 à 7,32 (m, 5H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,54 à 7,70 (m, 3H), 7,89 à 7,91 (m, 3H), 8,06 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz).
20

(c) acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';2',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

25

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,00 g (2,0 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 28(b), on obtient 700 mg (77%) d'acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';2',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous
30 la forme de cristaux beiges de point de fusion 258-262°C.

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) δ 1,28 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,68 (s, 4H), 7,11 à 7,15 (m, 2H), 7,25 à 7,28 (m, 3H), 7,32 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,51 (d, 1H,

$J = 8,0$ Hz), 7,62 à 7,64 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,0$ / 1,8 Hz), 7,81 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 29

5 Acide 2'-méthoxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

(a) 1,3-dibromo-2-méthoxyméthoxy-benzène.

10 De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 19,16 g (76,1 mmoles) de 2,6-dibromophénol avec 7,35 g (91,3 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 22,50 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,73 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,88 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz).

(b) 6-(3-bromo-2-méthoxyméthoxy-phényl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène.

20

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 21,72 g (73,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 29(a) avec 18,74 g (80,7 mmoles) d'acide boronique obtenu à l'exemple 1(a), on obtient 4,04 g (14%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 74°C.

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,30 (s, 12H), 1,71 (s, 4H), 3,11 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 7,04 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (dd, 1H, $J = 8,1$ / 1,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 7,9$ / 1,6 Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,53 (dd, 1H, $J = 7,9$ / 1,6 Hz).

30

(c) acide 2-méthoxyméthoxy-3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-phénylboronique.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4,04 g (10,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 29(b), on obtient 3,82 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 3,26 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 7,21 à 7,27 (m, 3H), 7,31 à 7,40 (m, 1H), 7,44 à 7,52 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 7,3 / 1,8 Hz).

(d) 2'-méthoxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

15

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 3,82 g (10,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 29(c) avec 2,20 g (8,0 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient 3,28 g (87%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 75°C.

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,72 (s, 4H), 2,60 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,29 à 7,53 (m, 6H), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

25

(e) acide 2'-méthoxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,00 g (2,1 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 29(d), on obtient 500 mg (53%) d'acide 2'-méthoxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 176°C.

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 2,61 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,24 à 7,35 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H, $J = 7,3 / 2,3$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

5

EXEMPLE 30

Acide 2'-hydroxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- 10 (a) 2'-hydroxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 2,28 g (4,82 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 29(d), on obtient
15 1,59 g (77%) du produit attendu sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 121°C .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,41 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,73 (s, 4H), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,53 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 à 7,32 (m, 3H), 7,42 à 7,45
20 (m, 2H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,12 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

(b) acide 2'-hydroxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

25 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 700 mg (1,6 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 30(a), on obtient 526 mg (81%) d'acide 2'-hydroxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 232°C .

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 5,58 (br s, 1H), 7,08 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 à 7,35 (m, 3H), 7,43 à 7,46 (m, 2H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,20 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

EXEMPLE 31

Acide 2'-méthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- 5 (a) 2'-méthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 890 mg (2,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 30(a) avec
10 190 µl (3,1 mmoles) d'iodure de méthyle, on obtient 800 mg (87%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 12H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,72 (s, 4H), 3,20 (s, 3H), 4,41 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,23 à 7,35 (m, 4H), 7,39 (dd, 1H, J = 7,3 / 2,1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 1,4 Hz),
15 7,69 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

(b) acide 2'-méthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

20 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 800 mg (1,8 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 31(a), on obtient 502 mg (67%) d'acide 2'-méthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 205°C.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,73 (s, 4H), 7,25 à 7,36 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H, J = 7,4 / 2,0 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 32

Acide 3'-méthoxyméthoxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- 5 (a) 3-bromo-5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 7,35 g (21,6 mmoles) de 3-bromo-5-iodo benzoate de méthyle avec
10 7,44 g (32,4 mmoles) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 1(a), on obtient 5,12 g (59%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 88°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,34 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,9 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,87 (t, 1H, J = 1,8 Hz),
15 8,11 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,16 (t, 1H, J = 1,5 Hz).

(b) acide 3-bromo-5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-benzoïque.

20

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 4,92 g (12,3 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 32(a), on obtient 3,26 g (70%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 165°C.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,94 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 8,20 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 8,24 (t, 1H, J = 1,5 Hz).

- 30 (c) alcool 3-bromo-5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-benzylique.

Dans un ballon, on introduit 2,76 g (0,87 mmole) du composé obtenu à l'exemple 32(b) et 60 ml de THF. On refroidit la so-

lution obtenue à 0°C et ajoute goutte à goutte 13,75 ml (13,7 mmoles) d'une solution de borane (1M) dans le THF et agite seize heures à la température ambiante, puis à 50°C pendant deux heures. On ajoute lentement du méthanol, reprend par de l'eau et de l'éther éthylique, décante la phase organique, extrait à l'éther éthylique, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, évapore. On recueille 2,92 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 2,60 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 1,9 Hz), 7,36 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,45 à 7,47 (m, 3H), 7,60 (s, 1H).

(d) 3-méthoxyméthoxyméthyl-5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-bromobenzène.

15

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 2,92 g (7,8 mmoles) du bromoalcool obtenu à l'exemple 32(c) avec 650 µl (8,6 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 2,52 g (77%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 3,43 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 1,9 Hz), 7,38 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,43 à 7,48 (m, 3H), 7,62 (m, 1H, *J* = 1,9 Hz).

25

(e) acide 3-méthoxyméthoxyméthyl-5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-phénylboronique.

30

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 2,52 g (6,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 32(d), on obtient 2,60 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune qui sera utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

(f) 3'-méthoxyméthoxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de
5 2,60 g (6,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 32(e) avec
2,81 g (6,2 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient
1,48 g (45%) du produit attendu, sous la forme d'une huile
jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,42 (t, 3H,
10 J = 7,1 Hz), 1,73 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 4,41 (q, 2H,
J = 7,1 Hz), 4,73 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,40 (d, 1H,
J = 0,8 Hz), 7,55 à 7,58 (m, 3H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,73
(s, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

15 (g) acide 3'-méthoxyméthoxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-
5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 600 mg
(1,2 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 32(f), on obtient
20 560 mg (99%) d'acide 3'-méthoxyméthoxyméthyl-5'-(5,5,8,8-
tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-
carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de
point de fusion 165°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,74 (s, 4H), 3,47
25 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,56 à 7,60
(m, 3H), 7,74 à 7,78 (m, 3H), 8,22 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 33

Acide 3'-hydroxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

- 5 (a) 3'-hydroxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 670 mg (1,4 mmole) du composé obtenu à l'exemple 32(f), on obtient
10 380 mg (62%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 1,33 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 4,79 (s, 2H), 7,40 à 7,43 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,3 Hz).
15

(b) acide 3'-hydroxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

20 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 380 mg (0,86 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 33(a), on obtient 260 mg (73%) d'acide 3'-hydroxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion
25 213°C.

¹H NMR (DMSO D₆) δ 1,33 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 4,79 (s, 2H), 7,40 à 7,43 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

30

EXEMPLE 34

Acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-7-yl)-[1,1';4',1''] ter-phényl-4''-carboxylique.

5 (a) 3'-méthoxyméthoxy-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 85,00 g (566,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 18(b) avec 104,30 g (377,8 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle, on obtient
10 162,4 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile marron.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,51 (s, 3H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,24 (s, 2H), 7,08 (dt, 1H, J = 8,1 / 1,0 Hz), 7,25 à 7,42 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8,5 Hz).
15

(b) 3'-hydroxy-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 162,00 g
20 (566,7 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 34(a), on obtient 133,41 g (97%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 76°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,26 (s, 12H), 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,39 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,88 à 6,91 (m, 1H), 7,09 à 7,13 (m, 2H),
25 7,25 à 7,33 (m, 1H), 7,64 (m, 2H, J = 8,3 Hz), 8,08 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,77 (br s, 1H).

(c) acide 3'-hydroxy-biphényl-4-carboxylique.

30 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 130,00 g (536,6 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 34(b), on obtient 40,00 g (35%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre beige claire de point de fusion 180°C.

^1H NMR (DMSO D_6) δ 6,50 (dd, 1H, $J = 7,2 / 1,5$ Hz), 6,71 à 6,74 (m, 2H), 7,22 à 7,31 (m, 1H), 7,30 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

5 (d) acide 4'-iodo-3'-hydroxy-biphényl-4-carboxylique.

Dans un tricol de deux litres, et sous courant d'azote, on introduit 40,00 g (186,7 mmol) du composé obtenu à l'exemple 34(c), 7,47 g (186,7 mmol) de soude en pastilles, 27,98 g
10 (186,7 mmol) d'iodure de sodium et 800 ml de méthanol. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte, en une heure et cinquante minutes, 111,00 g (186,7 mmol) d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 12,5%. Le milieu réactionnel est agité pendant cinq heures à 0°C, puis on ajoute une solution de
15 thiosulfate de sodium, acidifiée à pH 5, extrait avec de l'éther éthylique, lave la phase organique à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore les solvants. On recueille 54,00 g (85%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre de couleur rouille, de point de fusion 174°C.

20 ^1H NMR (DMSO D_6) δ 6,83 à 6,89 (m, 1H), 7,11 à 7,24 (m, 1H), 7,38 à 7,41 (m, 1H), 7,60 à 7,76 (m, 2H), 8,06 à 8,17 (m, 2H).

(e) 4'-iodo-3'-hydroxy-biphényl-4-carboxylate de méthyle.

25 De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 54,00 g (158,8 mmol) du composé obtenu à l'exemple 34(d), on obtient 27,16 g (48%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre beige clair de point de fusion 192°C.

30 ^1H NMR (DMSO D_6) δ 3,44 (s, 3H), 6,37 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,1$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 9,45 (br s, 1H).

(f) 2'-hydroxy-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de
5 27,16 g (76,6 mmol) du composé obtenu à l'exemple 34(e) avec
14,03 g (115,0 mmol) d'acide phénylboronique, on obtient
2,90 g (12%) du produit attendu, sous la forme d'une huile
jaune.

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 3,88 (s, 3H), 7,25 à 7,45 (m, 6H), 7,61 (d,
10 2H, J = 7,1 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,06 (d, 2H,
J = 8,3 Hz), 9,85 (br s, 1H).

(g) 2'-trifluorométhanesulfonyloxy-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
carboxylate de méthyle.

15

De manière analogue à l'exemple 13(a), à partir de 2,90 g
(9,5 mmol) du composé obtenu à l'exemple 34(d), on obtient
3,62 g (87%) du produit attendu, sous la forme d'un poudre beige
de point de fusion 95°C.

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 7,41 à 7,72 (m, 10H), 8,16 (d, 2H,
J = 8,5 Hz).

(h) 1-bromo-3-(3-méthyl-but-2-énylsulfanyl)-benzène.

25

Dans un tricol, on introduit 25,00 g (132,0 mmol) de 3-
bromothiophénol, 200 ml de DMF et 18,23 g (138,0 mmol) de car-
bonate de potassium. On ajoute goutte à goutte 18,0 ml (157,0
mmol) de 1-bromo-3-méthyl-2-butène et agite à la température
ambiante pendant cinq heures. On verse le milieu réactionnel
30 dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase
organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, éva-
pore. On recueille 33,00 g (97%) du composé attendu, sous la
forme d'une huile jaune.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,62 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,54 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 5,28 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,09 à 7,15 (m, 1H), 7,22 à 7,31 (m, 2H), 7,45 (s, 1H).

5 (i) 7-bromo-4,4-diméthyl-thiochromane.

Dans un tricol, on introduit 25,00 g (97,0 mmol) de 1-bromo-3-(3-méthyl-but-2-énylsulfanyl)-benzène, 200 ml de toluène et 27,75 g (146,0 mmol) d'acide para-toluène sulfonique. On chauffe à reflux pendant quatre heures et évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. On recueille 22,57 g (90%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,23 (s, 6H), 1,84 à 1,89 (m, 2H), 2,92 à 2,97 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H, $J = 8,5$ / 2,0 Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

20

(j) acide 7-bromo-4,4-diméthyl-thiochromane boronique.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 5,00 g (20,4 mmol) du composé obtenu à l'exemple 34(i), on obtient 2,63 g (61%) du produit attendu, sous la forme d'un solide beige clair de point de fusion 242°C .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37 (s, 6H), 1,98 à 2,02 (m, 2H), 3,05 à 3,10 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J = 7,9$ / 1,2 Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

30

(k) 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-7-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de
5 1,81 g (4,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 34(g) avec
1,04 g (5,0 mmoles) de l'acide boronique obtenu à l'exemple
34 (j), on obtient 570 mg (30%) du produit attendu, sous la
forme d'un solide blanc de point de fusion 172°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,29 (s, 6H), 1,96 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,02 (t,
10 2H, J = 5,9 Hz), 3,95 (s, 3H), 6,69 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,8 Hz),
7,04 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,19 à 7,26
(m, 5H), 7,50 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,65 à 7,67 (m, 2H), 7,73 (d,
2H, J = 8,4 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

15 (l) acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-7-yl)-[1,1';4',1''] ter-
phényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 570 mg
(1,2 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 34(k), on obtient
20 500 mg (90%) d'acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-7-yl)-
[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'un so-
lide blanc cristallisé de point de fusion 261°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 0,64 (s, 6H), 1,53 (t,
2H, J = 5,9 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,63 (d, 1H,
25 J = 1,6 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 8,1 /
1,7 Hz), 6,84 à 6,97 (m, 5H), 7,19 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,32 à
7,36 (m, 2H), 7,42 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,81 (d, 2H,
J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 35

Acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-yl)-[1,1';4',1''] ter-phényl-4'''-carboxylique.

- 5 (a) 1-bromo-4-(3-méthyl-but-2-énylsulfanyl)-benzène.

De manière analogue à l'exemple 34(h), par réaction de 30,00 g (159,0 mmoles) de 4-bromothiophénol avec 26,00 g (175,0 mmoles) de 1-bromo-3-méthyl-2-butène, on obtient 37,40 g (93%)
10 du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,59 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,51 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 5,27 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz).

- 15 (b) 6-bromo-4,4-diméthyl-thiochromane.

De manière analogue à l'exemple 34(i), à partir de 34,00 g (132,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 35(a), on obtient 21,80 g (64%) du produit attendu, sous la forme d'un solide mar-
20 ron de point de fusion 51°C .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (s, 6H), 1,93 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 8,4 / 2,2$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

- 25 (c) acide 6-bromo-4,4-diméthyl-thiochromane boronique.

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 5,00 g (20,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 35(b), on obtient 2,28 g (53%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc
30 de point de fusion 242°C .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,43 (s, 6H), 1,98 à 2,04 (m, 2H), 3,06 à 3,11 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 7,8 / 1,1$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz).

(d) 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de
5 1,81 g (4,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 34(g) avec
1,04 g (5,0 mmoles) de l'acide boronique obtenu à l'exemple
35(c), on obtient 680 mg (35%) du produit attendu, sous la forme
d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 1,83 à 1,88 (m, 2H), 2,94 à 2,99
10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,04 à 7,25 (m,
7H), 7,51 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7,9 / 2,0 Hz),
7,69 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,13 (d, 2H,
J = 8,5 Hz).

15 (e) acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-yl)-[1,1';4',1''] ter-
phényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 680 mg
(1,5 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 35(d), on obtient
20 280 mg (42%) d'acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-yl)-
[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'un so-
lide blanc cristallisé de point de fusion 279°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,29 (s, 6H), 1,95 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,01 (t,
2H, J = 5,9 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,9 Hz), 7,01 (d, 1H,
25 J = 1,9 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,17 à 7,42 (m, 5H), 7,50
(d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,65 à 7,69 (m, 2H), 7,73 (d, 2H,
J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 36

Acide 2'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

- 5 (a) 6-bromo-1,1,4,4,7-pentaméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène.

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, on introduit 18,31 g (100,0 mmoles) de dichloro-2,5-diméthyl-2,5-hexane,
10 17,10 g (100,0 mmoles) de 2-bromotoluène et 200 ml de 1,2-dichloroéthane. On ajoute rapidement et en une fois 1,33 g (10,0 mmoles) de chlorure d'aluminium et agite le milieu réactionnel pendant trente minutes à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait par du dichlorométhane,
15 lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille, après recristallisation du résidu dans du méthanol, 17,78 g (63%) du composé attendu, sous la forme de fins cristaux blancs de point de fusion 73°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (s, 12H), 1,65 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 7,14
20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

(b) acide 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl-boronique.

25 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 14,00 g (49,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 36(a), on obtient 7,36 g (60%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 2,81
30 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

(c) 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de
 5 2,26 g (7,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 1(c) avec
 2,08 g (8,4 mmoles) de l'acide boronique obtenu à l'exemple
 36(b), on obtient 1,00 g (32%) du produit attendu, sous la forme
 d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,41 (t, 3H,
 10 J = 7,1 Hz), 1,71 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 4,39 (q, 2H,
 J = 7,1 Hz), 5,05 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21 (s,
 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,56 (dd, 1H,
 J = 8,4 / 2,3 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,08 (d, 2H,
 J = 8,4 Hz).

15

(d) 3'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-4'-trifluorométhanesulfonyloxy-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

20 De manière analogue à l'exemple 13(a), à partir de 1,00 g
 (2,3 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 36(c), on obtient
 1,30 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile
 jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,26 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,31 (d, 6H,
 25 J = 6,5 Hz), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,71 (s, 4H), 2,15 (s,
 3H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,43
 à 7,47 (m, 1H), 7,64 à 7,68 (m, 2H), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz),
 8,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

30 (e) 2'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de
 1,00 g (1,7 mmole) du composé obtenu à l'exemple 36(d) avec

254 mg (2,1 mmoles) d'acide benzène boronique, on obtient 770 mg (88%) du produit attendu sous la forme d'une huile incolore qui sera utilisée directement pour l'étape suivante.

- 5 (f) acide 2'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 770 mg (1,5 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 36(e), on obtient
 10 150 mg (21%) d'acide 2'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 217°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 1,20 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,63 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 6,28 (br s, 1H), 6,83 à 7,16 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,4 / 2,4 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,02 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

20 EXEMPLE 37

Acide 2'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

- 25 (a) 3-bromo-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-ol.

De manière analogue à l'exemple 36(a), par réaction de 67,14 g (388,0 mmoles) de 2-bromophénol avec 71,10 g (388,0 mmoles) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane, on obtient 86,13 g (78%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 90-94°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,16 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,57 (s, 4H), 5,21 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

(b) 6-bromo-7-méthoxyméthoxy-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène.

5 De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 8,00 g (28,2 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 37(a) avec 2,36 ml (31,1 mmoles) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 9,49 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile beige.

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,24 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,65 (s, 4H), 3,53 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

(c) acide 3-méthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique.

15

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 9,49 g (29,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 37(b), on obtient 8,21 g (97%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,12 (s, 12H), 1,51 (s, 4H), 3,34 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H).

(d) 4-[4-hydroxy-3-(3-méthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoate d'éthyle.

25

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 8,10 g (25,2 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 1(c) avec 6,15 g (21,0 mmoles) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 37(c), on obtient 5,26 g (51%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune clair.

30

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,21 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,63 (s, 4H), 3,31 (s, 3H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,06 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,00 (d, H, $J = 8,3$ Hz), 7,09 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,45 à 7,48 (dd, 1H,

$J = 8,3$ / $2,3$ Hz), $7,51$ (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), $7,57$ (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), $8,01$ (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

(e) 3'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-4'-trifluorométhanesulfonyloxy-biphényl-4-carboxylate d'éthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit $4,76$ g ($9,7$ mmoles) de l'ester éthylique obtenu à l'exemple 37(d), $2,64$ g ($9,7$ mmoles) de triflate de 4-nitrophénol, $2,64$ g ($1,9$ mmoles) de carbonate de potassium et 100 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant trois heures, verse le milieu réactionnel dans un mélange d'eau et d'éther éthylique, décante la phase organique, extrait par de l'éther éthylique, lave à l'eau jusqu'à disparition du 4-nitrophénol de la phase aqueuse, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille $6,05$ g (100%) du produit attendu sous la forme d'une huile beige.

^1H NMR (CDCl_3) δ $1,26$ (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), $1,27$ (s, 6H), $1,32$ (s, 6H), $1,72$ (s, 4H), $3,37$ (s, 3H), $3,41$ (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), $5,10$ (s, 2H), $7,17$ (s, 1H), $7,19$ (s, 1H), $7,42$ (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), $7,62$ à $7,71$ (m, 4H), $8,13$ (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

(f) 2'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de $6,59$ g ($10,6$ mmoles) du composé obtenu à l'exemple 37(e) avec $1,55$ g ($12,7$ mmoles) d'acide benzène boronique, on obtient $5,30$ g (91%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ $1,26$ (s, 6H), $1,27$ (s, 6H), $1,30$ (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), $1,60$ à $1,64$ (m, 4H), $3,22$ (s, 3H), $4,41$ (q, 2H,

$J = 7,1$ Hz), 4,75 (br s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,16 à 7,19 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,62 à 7,77 (m, 6H), 8,13 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz).

- 5 (g) acide 2'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 1,00 g
10 (1,8 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 37(f), on obtient 540 mg (57%) d'acide 2'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 219-222°C.

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,03 (br s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,58 à 1,66 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 4,75 (br s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,16 à 7,21 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,0 / 1,9$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

20

EXEMPLE 38

Acide 2'-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

- 25 (a) 2'-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(a), à partir de 4,30 g
30 (7,8 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 37(f), on obtient 1,65 g (42%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 145°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,98 (s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 4,41 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,76

(s, 1H), 6,80 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,13 à 7,23 (m, 5H), 7,62 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,72 à 7,73 (m, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,13 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

- 5 (b) acide 2'-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 600 mg (1,1 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 38(a), on obtient
 10 400 mg (70%) d'acide 2'-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 273°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 0,91 (s, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,53 à 1,61 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,13 à 7,18 (m, 5H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,0 / 1,9$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,10 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 8,18 (br s, 1H).

20 EXEMPLE 39

Acide 2'-(3-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique

- (a) 2'-(3-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate
 25 d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 530 mg (1,1 mmole) du composé obtenu à l'exemple 38(a) avec
 30 71 µl (1,1 mmole) d'iodure de méthyle, on obtient 544 mg (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,04 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,59 à 1,67 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 6,68 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,10 à 7,19 (m, 5H),

7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,0 / 2,0$ Hz), 7,73 à 7,74 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,12 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

- 5 (b) acide 2'-(3-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 544 mg (1,0 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 39(a), on obtient
10 490 mg (95%) d'acide 2'-(3-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 248°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 1,04 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,59 à 1,67 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10 à 7,18 (m, 5H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,0 / 2,0$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,74 (s, 1H), 8,13 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).
15

20 EXEMPLE 40

Acide 2'-(3-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique

- 25 (a) 2'-(3-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de
30 450 mg (8,3 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 38(a) avec 89 µl (9,2 mmoles) d'iodure de propyle, on obtient 450 mg (92%) du produit attendu, sous la forme d'un solide jaune de point de fusion 163°C, qui sera utilisé directement pour l'étape suivante.

(b) acide 2'-(3-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

5 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 450 mg (0,8 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 40(a), on obtient 400 mg (94%) d'acide 2'-(3-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de
10 point de fusion 234°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 0,85 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,95 (br s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,54 à 1,70 (m, 6H), 3,72 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,11 à 7,17 (m, 5H), 7,53 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,74
15 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 41

Acide 3'''-méthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique
20

(a) 2-bromo-4-nitro-phénol.

25 Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, on introduit 139,40 g (64,7 mmoles) de 4-nitrophénol, et 130 ml de dichlorométhane. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte 3,31 ml (67,7 mmoles) de brome. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à 0°C, puis on ajoute 360 mg (6,5 mmoles) de fer en
30 poudre et agite pendant seize heures à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajoute une solution saturée de thiosulfate de sodium, extrait par du dichlorométhane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On recueille 13,50 g

(96%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 105-107°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,34 (br s, 1H), 7,13 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 8,16 (dd, 1H, *J* = 9,1 / 2,7 Hz), 8,44 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz).

5

(b) 4-nitro-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-phénol.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de
10 160,00 g (672,0 mmoles) d'acide boronique obtenu à l'exemple 1(a) avec 100,00 g (459,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 41(a), on obtient 81,70 g (55%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,67 (s, 4H), 5,89
15 (br s, 1H), 7,00 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,13 (dd, 1H, *J* = 8,1 / 1,9 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,07 à 8,11 (m, 2H).

(c) trifluoro-méthanesulfonate de 4-nitro-2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-phényle.
20

De manière analogue à l'exemple 13(a), à partir de 78,50 g (241,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 41(b), on obtient 81,40 g (73%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre
25 grise de point de fusion 87-89°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 7,21 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 2,0 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,56 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 8,27 (dd, 1H, *J* = 9,0 / 2,9 Hz), 8,37 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz).

30

(d) 1,1,4,4-tétraméthyl-6-(4-nitro-biphényl-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène.

De manière analogue à l'exemple 13(b), par réaction de
5 81,00 g (177,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 41(c) avec
32,20 g (265,0 mmoles) d'acide phénylboronique, on obtient
62,20 g (91%) du produit attendu, sous la forme d'une poudre
beige de point de fusion 181-183°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H),
10 6,84 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,09 à 7,15 (m, 3H), 7,25 à 7,30 (m,
4H), 7,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,4 Hz),
8,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

(e) 2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
15 biphényl-4-ylamine.

Dans un hydrogénateur de deux litres, on introduit 62,00 g
(160,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 41(d) et un litre
de méthanol. On purge à l'azote, ajoute 1,85 g de palladium sur
20 charbon à 5%, purge à l'hydrogène et agite le milieu réactionnel
pendant six heures à 60°C sous une pression de sept bars d'hy-
drogène. Après refroidissement du milieu réactionnel et filtra-
tion sur Célite®, les solvants sont évaporés et le produit
purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un
25 mélange composé de 80% d'heptane et de 20% d'acétate d'éthyle.
Après évaporation des solvants, on recueille 43,00 g (75%) du
composé attendu, sous la forme d'une huile orange.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (s, 12H), 1,53 à 1,63 (m, 4H), 3,74 (br s,
2H), 6,72 (dd, 1H, J = 8,1 / 2,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 2,4 Hz),
30 6,86 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,04 à 7,24 (m, 8H).

(f) 6-(4-iodo-biphényl-2-yl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène.

Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 40,00 g (113,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 41(e) et 113 ml (113 mmoles) d'une solution de diiodométhane 1M. On coule goutte à goutte 45,5 ml de nitrite d'isoamyle et chauffe le milieu réactionnel pendant vingt minutes à 60°C. Après évaporation à sec, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 90% d'heptane et de 10% d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on recueille 21,00 g (40%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanc cassé de point de fusion 120-122°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,54 à 1,62 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,03 à 7,24 (m, 8H), 7,70 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,9 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

(g) acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-4-phényl-benzène boronique.

20

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 18,00 g (38,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 41(f), on obtient 11,90 g (81%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc-rosé de point de fusion 257-259°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,93 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,58 à 1,63 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,20 à 7,31 (m, 7H), 7,56 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 8,7 / 1,1 Hz), 8,34 (s, 1H).

(h) 3''-méthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle.

30

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 700 mg (1,8 mmole) du composé obtenu à l'exemple 41(g) avec

380 mg (1,7 mmole) de 2-méthyl-4-bromobenzoate de méthyle, on obtient 740 mg (91%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 130-132°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,54 à 1,64 (m, 4H),
 5 2,68 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,89 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,15 à
 7,29 (m, 7H), 7,50 à 7,56 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H, J = 7,9 /
 1,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

(i) acide 3'''-méthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
 10 naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 700 mg
 (1,4 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 41(h), on obtient
 537 mg (79%) d'acide 3'''-méthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-
 15 tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
 carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de
 point de fusion 237-239°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,57 à 1,65 (m, 4H),
 2,75 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,15 à 7,30 (m, 7H),
 20 7,53 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59 à 7,61 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H,
 J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,19 (d, 1H,
 J = 8,7 Hz).

EXEMPLE 42

25 Acide 2'''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-
 tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
 carboxylique.

(a) acide 3-hydroxy-4-iodo-benzoïque.

30

Dans un tricol de un litre, et sous courant d'azote, on in-
 troduit 25,00 g (180,0 mmole) d'acide 3-hydroxybenzoïque,
 7,20 g (180,0 mmole) de soude en pastilles, 27,13 g (180,0 mmo-
 les) d'iodure de sodium et 500 ml de méthanol. On refroidit à

0°C et ajoute goutte à goutte, en une heure et cinquante minutes, 374,30 g (180,0 mmoles) d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant deux heures à 0°C, puis on ajoute une solution de thiosulfate de sodium, acidifiée à pH 5, extrait avec de l'éther éthylique, lave la phase organique à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore les solvants. On recueille 43,80 g (92%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 198°C.

¹H NMR (DMSO D₆) δ 7,13 (dd, 1H, *J* = 8,1 / 1,9 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 10,69 (br s, 1H), 12,98 (br s, 1H).

(b) 3-hydroxy-4-iodo-benzoate de méthyle.

15

De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 43,80 g (166,0 mmoles) de l'acide obtenu à l'exemple 42(a), on obtient 43,54 g (94%) de 3-hydroxy-4-iodo-benzoate de méthyle, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 153°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,89 (s, 3H), 7,25 (dd, 1H, *J* = 8,2 / 1,9 Hz), 7,58 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 8,79 (br s, 1H).

(c) 2''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 2,80 g (7,3 mmoles) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 41(g) avec 1,84 g (6,6 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 42(b), on obtient 2,00 g (62%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 183-185°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 5,51 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,18 à

7,26 (m, 7H), 7,42 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,53 à 7,55 (m, 2H), 7,59 à 7,60 (m, 1H), 7,68 à 7,71 (m, 2H).

(d) acide 2''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 500 mg (1,0 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 42(c), on obtient 480 mg (99%) d'acide 2''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 282-284°C.

^1H NMR (CDCl_3 + 2 gouttes de DMSO D_6) δ 0,90 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,55 à 1,63 (m, 4H), 6,88 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,12 à 7,25 (m, 7H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,61 (s, 1H), 7,65 à 7,67 (m, 1H), 7,71 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz).

EXEMPLE 43

Acide 2''-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

(a) 2''-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 580 mg (1,2 mmole) du composé obtenu à l'exemple 42(c) avec 103 μl (1,3 mmole) d'éther méthylique de chlorométhyle, on obtient 630 mg (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile orange.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,91 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,63 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,91 (d, 1H,

$J = 1,8 \text{ Hz}$), 7,10 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,9 \text{ Hz}$), 7,19 à 7,25 (m, 6H), 7,46 à 7,51 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H, $J = 7,8 / 1,7 \text{ Hz}$), 7,65 (d, 1H, $J = 1,7 \text{ Hz}$), 7,79 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,8 \text{ Hz}$), 7,89 (d, 1H, $J = 1,5 \text{ Hz}$).

5

(b) acide 2''-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

10

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 620 mg (1,2 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 43(a), on obtient 556 mg (92%) d'acide 2''-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,92 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 1,7 \text{ Hz}$), 7,12 (dd, 1H, $J = 7,9 / 1,8 \text{ Hz}$), 7,18 à 7,26 (m, 6H), 7,49 (d, 1H, $J = 7,9 \text{ Hz}$), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,0 /$
20 1,8 Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 1,6 \text{ Hz}$), 7,88 (dd, 1H, $J = 7,9 /$
1,8 Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 1,4 \text{ Hz}$).

EXEMPLE 44

25

Acide 2''-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique

30

(a) 2''-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 500 mg (1,0 mmole) du composé obtenu à l'exemple 42(c) avec 70 μl (1,1 mmole) d'iodure de méthyle, on obtient 510 mg (99%)

du produit attendu, sous la forme d'une poudre beige clair de point de fusion 144-146°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,63 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,14 à 7,26 (m, 7H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

(b) acide 2''-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 500 mg (1,0 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 44(a), on obtient 420 mg (86%) d'acide 2''-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 272-274°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 0,91 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,55 à 1,63 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,13 à 7,25 (m, 7H), 7,45 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

EXEMPLE 45

Acide 2''-propyloxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique

5

(a) 2''-propyloxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle.

10

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 500 mg (1,0 mmole) du composé obtenu à l'exemple 42(c) avec 110 µl (1,1 mmole) d'iodure de propyle, on obtient 530 mg (98%) du produit attendu, sous la forme d'une huile marron.

15

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,03 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,25 (s, 6H), 1,55 à 1,63 (m, 4H), 1,86 (sext, 2H, J = 6,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,06 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,8 Hz), 7,17 à 7,26 (m, 6H), 7,47 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 à 7,69 (m, 4H).

20

(b) acide 2''-propyloxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

25

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 520 mg (1,0 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 45(a), on obtient 385 mg (77%) d'acide 2''-propyloxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 216-218°C.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,92 (s, 6H), 1,04 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 1,87 (sext, 2H, J = 6,9 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,14 à 7,25 (m, 7H), 7,48 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,66 à 7,74 (m, 3H), 7,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

EXEMPLE 46

Acide 3''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique

5

(a) 3''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle.

10

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 700 mg (1,8 mmole) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 41(g) avec 420 mg (1,5 mmole) de 4-iodosalicylate de méthyle, on obtient 550 mg (75%) du produit attendu, sous la forme de cristaux jaunes de point de fusion 134-136°C.

15

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,55 à 1,65 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 6,88 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,14 à 7,31 (m, 9H), 7,51 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7,9 / 2,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 10,82 (s, 1H).

20

(b) acide 3''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique.

25

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 550 mg (1,1 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 46(a), on obtient 277 mg (52%) d'acide 3''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 266-268°C.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,14 à 7,25 (m, 9H), 7,28 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

EXEMPLE 47

Acide 6-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-nicotinique.

- 5 (a) 6-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-nicotinate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 700 mg (1,8 mmole) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 41(g)
10 avec 460 mg (1,7 mmole) de 6-iodonicotinate d'éthyle, on obtient 650 mg (80%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 105-107°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,92 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,45 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,57 à 1,65 (m, 4H), 4,44 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,89
15 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,18 à 7,30 (m, 6H), 7,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,10 à 8,15 (m, 2H), 8,36 (dd, 1H, J = 8,3 / 2,2 Hz), 9,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

- (b) acide 6-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-nicotinique.
20

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 650 mg (1,3 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 47(a), on obtient 490 mg (80%) d'acide 6-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-nicotinique, sous la
25 forme d'un solide blanc cristallisé en fine aiguilles, de point de fusion 319-321°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,04 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,57 à 1,63 (m, 4H), 7,21 à 7,41 (m, 7H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,1 Hz),
30 8,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,41 (dd, 1H, J = 8,1 / 1,9 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,82 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

EXEMPLE 48

Acide 5-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-pyridine-2-carboxylique.

- 5 (a) 5-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-pyridine-2-carboxylate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 700 mg (1,8 mmole) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 41(g) avec 430 mg (1,7 mmole) de 5-iodopyridine-2-carboxylate de méthyle, on obtient 600 mg (77%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 160-162°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,55 à 1,65 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,16 à 7,30 (m, 7H), 7,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,9 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 8,2 / 2,2 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 9,06 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

- (b) acide 5-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-pyridine-2-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 600 mg (1,3 mmole) de l'ester obtenu à l'exemple 48(a), on obtient 490 mg (84%) d'acide 5-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-pyridine-2-carboxylique, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 222-224°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,92 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,57 à 1,65 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,13 à 7,30 (m, 7H), 7,58 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,5 Hz), 7,73 (s, 1H),

EXEMPLE 49

Acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-hydroxamique.

- 5 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit successivement 2,00 g (4,3 mmoles) de l'acide obtenu à l'exemple 14, 30 ml d'éthanol et 290 mg (5,2 mmoles) de potasse en poudre. Le milieu réactionnel est agité pendant trente minutes à la température ambiante, puis on évapore à sec. On reprend le résidu
- 10 par 80 ml de dichlorométhane et ajoute 673 mg (4,8 mmoles) de O-(triméthylsilyl)hydroxylamine ainsi que 645 mg (4,8 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). Après refroidissement du milieu réactionnel à 0°C, on ajoute 915 mg (4,8 mmoles) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), agite
- 15 la solution obtenue pendant une heure à 0°C, puis pendant seize heures à la température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau / dichlorométhane, extrait par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu
- 20 obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 20% d'acétate d'éthyle et de 80% d'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 530 mg (22%) du produit attendu, sous la forme d'un solide beige de point de fusion 105-108°C.
- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,55 à 1,63 (m, 6H), 4,70 à 5,20 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,12 à 7,27 (m, 7H), 7,49 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

EXEMPLE 50

2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-ol.

5 De manière analogue à l'exemple 1(d), par réaction de 700 mg (1,8 mmole) de l'acide boronique obtenu à l'exemple 41(g) avec 287 mg (1,7 mmole) de 4-bromophénol, on obtient 560 mg (89%) de 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-ol, sous la forme d'une huile
10 incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 6,90 à 6,94 (m, 3H), 7,14 à 7,22 (m, 7H), 7,47 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,57 à 7,59 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

15

EXEMPLE 51

[2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-yl]-méthanol.

20 Dans un tricol de deux litres et sous courant d'azote, on introduit 1,80 g (3,7 mmoles) de l'ester obtenu à l'exemple 13(b) et 30 ml de toluène. La solution obtenue est refroidie à -78°C, et on coule goutte à goutte 14,7 ml (14,7 mmoles) d'une solution (1M dans le toluène) d'hydrure de diisobutylaluminium.
25 Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à -78°C, hydrolysé à l'aide d'acide chlorhydrique 1N, et filtré. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et les solvants évaporés. Après évaporation des solvants, on recueille 1,31 g (79%) de [2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
30 [1,1';4',1'']terphényl-4'''-yl]-méthanol, sous la forme d'un solide orangé de point de fusion 134-136°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,57 à 1,64 (m, 4H), 1,72 (br s, 1H), 4,75 (d, 2H, J = 3,4 Hz), 6,90 (d, 1H,

$J = 1,9 \text{ Hz}$), 7,14 à 7,28 (m, 7H), 7,44 à 7,51 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,0 / 1,9 \text{ Hz}$), 7,67 à 7,71 (m, 3H).

EXEMPLE 52

5 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carbaldéhyde.

Dans un ballon de 500 ml, on mélange 640 mg (1,4 mmole) de l'alcool obtenu à l'exemple 51, 2,50 g (28,7 mmoles) d'oxyde de
10 manganèse et 50 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant vingt heures à la température ambiante, puis on filtre l'oxyde de manganèse et évapore le dichlorométhane. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 80% d'heptane et de 20%
15 d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on recueille 90 mg (14%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre blanche de point de fusion 120-122°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 6,90 (d, 1H, $J = 1,8 \text{ Hz}$), 7,14 à 7,29 (m, 7H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 7,66 (dd, 1H, $J = 7,9 / 2,0 \text{ Hz}$), 7,74 (d, 1H, $J = 1,9 \text{ Hz}$), 7,84 (d, 2H, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 7,97 (d, 2H, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 10,07 (s, 1H).
20

EXEMPLE 53

25 Acide 4'-méthoxycarbonylméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

(a) 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl] benzoate de benzyle.

30

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 6,00 g (15,0 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 1(e) et 140 ml de DMF. On refroidit à 0°C, ajoute par petites quantités 502 mg (15,7 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile), et agite

jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 1,87 ml (15,7 mmol) de bromure de benzyle et agite pendant une heure à 0°C, puis seize heures à la température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans un mélange HCl 2N / acétate d'éthyle, extrait par de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange composé de 20% d'acétate d'éthyle et de 80% d'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 5,21 g (71%) du produit attendu, sous la forme d'un solide jaune cristallisé de point de fusion 90-91°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,76 (s, 4H), 5,40 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27 à 7,30 (m, 1H), 7,38 à 7,56 (m, 9H), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

(b) 4'-méthoxycarbonylméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalène-2-yl)-biphényle-4-carboxylate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 1,20 g (2,44 mmol) du composé obtenu à l'exemple 53(a) avec 280 µl (2,9 mmol) de bromoacétate de méthyle, on obtient 950 mg (70%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc de point de fusion 104-106°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,72 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,37 à 7,54 (m, 8H), 7,60 à 7,62 (m, 2H), 7,64 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,5 Hz).

(c) acide 4'-méthoxycarbonylméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalène-2-yl)-biphényle-4-carboxylique.

Dans un tricol et sous courant d'argon, on introduit 300 mg (0,53 mmol) du composé obtenu à l'exemple 53(b), 20 ml de mé-

thanol et 10 ml de THF. On dégaze le milieu à l'argon et introduit 60,0 mg de palladium sur charbon à 15%, purge à l'hydrogène et agite le milieu réactionnel sous atmosphère d'hydrogène (légère surpression), pendant 22 heures. On filtre le catalyseur sur Celite®, évapore les solvants, cristallise le produit obtenu dans un mélange composé de 10% d'éther éthylique et de 90% d'heptane, et recueille 142 mg (57%) du produit attendu, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 234-238°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,72 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 à 7,40 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,3 Hz), 7,60 à 7,66 (m, 4H), 8,11 (br d, 2H, J = 7,8 Hz).

15 EXEMPLE 54

Acide 4'-carboxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 650 mg (1,2 mmole) du diester obtenu à l'exemple 53(b), on obtient 470 mg (88%) d'acide 4'-carboxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 279-281°C.

¹H NMR (CDCl₃ + 2 gouttes de DMSO D₆) δ 1,33 (s, 12H), 1,72 (s, 4H), 4,65 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,5 / 2,4 Hz), 7,60 à 7,62 (m, 2H), 7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 55

Acide 4'-(5-éthoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

5

(a) 4'-(5-éthoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylate de benzyle.

10 De manière analogue à l'exemple 2(a), par réaction de 1,20 g (2,4 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 53(a) avec 520 µl (2,9 mmoles) de 6-bromohexanoate d'éthyle, on obtient 1,52 g (100%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,32 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,42 à 1,49 (m, 2H), 1,64 (quint, 2H, J = 8,0 Hz), 1,72 (s, 4H), 1,78 (quint, 2H, J = 7,1 Hz), 2,27 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,02 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,11 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 5,38 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,32 à 7,57 (m, 8H), 7,57 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,5 Hz).

20

(b) acide 4'-(5-éthoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

25

De manière analogue à l'exemple 53(c), à partir de 620 mg (1,0 mmole) du diester obtenu à l'exemple 55(a), on obtient 420 mg (80%) d'acide 4'-(5-éthoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 177°C.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,32 (s, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,41 à 1,49 (m, 2H), 1,59 à 1,68 (m, 2H), 1,73 (s, 4H),

1,78 à 1,83 (m, 2H), 2,27 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,03 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,12 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,30 à 7,38 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz),
 5 8,16 (br d, 2H, $J = 6,7$ Hz).

EXEMPLE 56

Acide 4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique.

10

De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 750 mg (1,2 mmole) du diester obtenu à l'exemple 55(a), on obtient 610 mg (100%) d'acide 4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-
 15 carboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 245°C.

^1H NMR (DMSO D_6) δ 1,28 (s, 12H), 1,36 à 1,44 (m, 2H), 1,46 à 1,55 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,69 à 1,73 (m, 2H), 2,18 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,04 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz),
 20 7,30 (dd, 1H, $J = 8,0 / 1,2$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,6 / 2,1$ Hz), 7,81 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,99 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz).

25 **EXEMPLE 57**

2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide.

(a) chlorure de 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carbonyle.
 30

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 6,00 g (12,9 mmole) de l'acide obtenu à l'exemple 14 et 240 ml de dichlorométhane. On coule goutte à goutte 2,63 ml (13,5 mmole) de

dicyclohexylamine et agite la solution obtenue pendant dix minutes à la température ambiante. On coule goutte à goutte 984 µl (13,5 mmoles) de chlorure de thionyle et agite la solution obtenue pendant quinze minutes à la température ambiante. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, repris par de l'éther éthylique, filtré et le filtrat évaporé à sec. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est utilisé directement pour l'étape suivante.

(b) 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
10 [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide.

1,03 g (2,1 mmoles) du chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente est solubilisé dans 100 ml de THF. La solution ainsi obtenue est coulée goutte à goutte sur une solution composée de
15 2,6 ml (43,0 mmoles) d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 32% et 20 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à la température ambiante, versé dans l'eau et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et les sol-
20 vants évaporés. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane, filtré et séché. On recueille 940 mg (95%) de 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 220°C.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 6,20 (br s, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,14 à 7,29 (m, 7H), 7,51 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,2 Hz).

EXEMPLE 58

N-éthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide.

5 De manière analogue à l'exemple 57(b), à partir de 1,30 g (2,7 mmoles) du chlorure d'acide obtenu à l'exemple 57(a) et 4,4 ml (54,3 mmoles) d'une solution aqueuse d'éthylamine à 70%, on obtient 1,20 g (91%) de N-éthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 183°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,28 (t, 3H, J = 5,7 Hz), 1,56 à 1,63 (m, 4H), 3,53 (q, 2H, J = 5,3 Hz), 6,18 (br s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,14 à 7,29 (m, 7H), 7,51 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,9 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

EXEMPLE 59

N,N-diéthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide.

De manière analogue à l'exemple 57(b), à partir de 1,30 g (2,7 mmoles) du chlorure d'acide obtenu à l'exemple 57 (a) et 5,6 ml (54,0 mmoles) de diéthylamine, on obtient 930 mg (67%) de N,N-diéthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide, sous la forme d'une poudre beige de point de fusion 113°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,85 (s, 6H), 1,25 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,56 (br s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,14 à 7,28 (m, 7H), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,0 / 1,4 Hz), 7,68 à 7,71 (m, 3H).

EXEMPLE 60

Morpholin-4-yl-[2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-yl]-méthanone.

5 De manière analogue à l'exemple 57(b), à partir de 1,03 g (2,1 mmoles) du chlorure d'acide obtenu à l'exemple 57(a) et 945 µl (43,0 mmoles) de morpholine, on obtient 900 mg (80%) de morpholin-4-yl-[2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-yl]-méthanone, sous
10 la forme d'une poudre blanche de point de fusion 223°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 3,60 à 4,00 (m, 8H), 6,90 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,13 à 7,26 (m, 9H), 7,49 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 7,9 / 1,8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

15

EXEMPLE 61

(4-Hydroxy-phényl)-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide.

20

De manière analogue à l'exemple 57(b), à partir de 1,04 g (2,2 mmoles) du chlorure d'acide obtenu à l'exemple 57(a), 260 mg (23,9 mmoles) de 4-aminophénol et 362 µl (2,7 mmoles) de triéthylamine, on obtient 1,15 g (95%) de (4-hydroxy-phényl)-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-
25 [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide, sous la forme d'une poudre grise de point de fusion 231°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,91 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,56 à 1,64 (m, 4H), 6,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,14 à 7,28
30 (m, 7H), 7,41 à 7,44 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 8,06 (s, 1H).

EXEMPLE 62

Acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxyméthyle-4'-carboxylique.

- 5 (a) 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-4-trifluorométhanesulfonyloxy-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de benzyle.

De manière analogue à l'exemple 13(a), à partir de 2,00 g
10 (4,1 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 53(a), on obtient 2,33 g (90%) du produit attendu, sous la forme d'une huile jaune.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,73 (s, 4H), 5,39 (s, 2H), 7,24 à 7,26 (m, 2H), 7,37 à 7,48 (m, 6H), 7,60 à 7,69
15 (m, 2H), 7,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

(b) 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxyméthyle-4'-carboxylate de benzyle.

20 Dans une bombe à hydrogène, on introduit successivement 1,80 g (2,9 mmoles) du triflate obtenu à l'exemple 62(a), 120 mg (0,29 mmole) de 1,3-bis(diphéylphosphino)propane (DPPP), 32 mg (0,14 mmole) d'acétate de palladium, 50 ml de méthanol, 800 µl (5,8 mmoles) de triéthylamine et 5 ml de THF. Le milieu réactionnel est confiné sous une pression de six bars de monoxyde de carbone et chauffé sous agitation à 70°C pendant sept heures. Le mélange est refroidi, évaporé au maximum, repris par une solution saturée de chlorure de sodium, extrait par de l'acétate d'éthyle, lavé à l'aide d'une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate
25 de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'heptane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,36 g (88%) du composé attendu, sous la forme d'une huile jaune.
30

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,21 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,64 (s, 4H), 3,58 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H, *J* = 8,1 / 2,0 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 7,27 à 7,38 (m, 6H), 7,53 à 7,56 (m, 2H), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,79 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 8,08 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz).

(c) acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxyméthyle-4'-carboxylique.

10 De manière analogue à l'exemple 53(c), à partir de 450 mg (0,84 mmole) de l'ester benzylique obtenu à l'exemple 62(b), on recueille 330 mg (89%) d'acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxyméthyle-4'-carboxylique, sous la forme d'une poudre blanche de point de fu-
15 sion 258-261°C.

¹H NMR (DMSO D₆) δ 1,25 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,67 (s, 4H), 3,64 (s, 3H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 8,0 / 1,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 8,05 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

20

EXEMPLE 63

Acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4,4'-dicarboxylique.

25 De manière analogue à l'exemple 1(e), à partir de 850 mg (1,6 mmole) du diester obtenu à l'exemple 62(b), on obtient 600 mg (88%) d'acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4,4'-dicarboxylique, sous la forme d'un solide blanc cristallisé de point de fusion 343°C.

30 ¹H NMR (DMSO D₆) δ 1,27 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,67 (s, 4H), 7,25 (dd, 1H, *J* = 7,9 / 1,9 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 8,04 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz).

EXEMPLES DE FORMULATION

Dans les exemples suivants, on a illustré diverses formu-
 tions pharmaceutiques et cosmétiques à base des composés selon
 5 l'invention.

A - VOIE ORALE**(a) Comprimé de 0,2 g**

10	- Composé préparé à l'exemple 2	10,001 g
	- Amidon	0,114 g
	- Phosphate bicalcique	0,020 g
	- Silice	0,020 g
	- Lactose	0,030 g
15	- Talc	0,010 g
	- Stéarate de magnésium	0,005 g

Dans cet exemple, le composé selon l'exemple 2 peut
 être remplacé par la même quantité d'un des composés des
 20 exemples 4, 8, 14, 17, 29 et 34.

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

	- Composé préparé à l'exemple 1	20,001 g
	- Glycérine	0,500 g
25	- Sorbitol à 70 %	0,500 g
	- Saccharinate de sodium	0,010 g
	- p-hydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	- Arôme qs	
	- Eau purifiée q.s.p.	5 ml

30

(c) Comprimé de 0,8 g

	- Composé de l'exemple 4	0,500 g
	- Amidon prégélatinisé	0,100 g
	- Cellulose microcristalline	0,115 g

- 107 -

- Lactose 0,075 g
- Stéarate de magnésium 0,010 g

5 Dans cet exemple, le composé selon l'exemple 4 peut être remplacé par la même quantité d'un des composés des exemples 11, 18, 21, 24, 39 et 48.

(d) *Suspension buvable en ampoules de 10 ml*

- Composé de l'exemple 5 0,200 g
- 10 - Glycérine 1,000 g
- Sorbitol à 70 % 1,000 g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,080 g
- Arôme qs
- 15 - Eau purifiée q.s.p. 10 ml

B - VOIE TOPIQUE

(a) *Onguent*

- 20 - Composé de l'exemple 3 20,020 g
- Myristate d'isopropyle 81,700 g
- Huile de vaseline fluide 9,100 g
- Silice ("Aérosil 200"^{*} vendue par Degussa) 9,180 g

25 Dans cet exemple, le composé selon l'exemple 3 peut être remplacé par la même quantité d'un des composés des exemples 7, 14, 27, 36 et 53.

(b) *Onguent*

- 30 - Composé de l'exemple 6 0,300 g
- Vaseline^{*} blanche codex 100 g

* (marques de commerce)

(c) Crème eau-dans-l'huile non ionique

- Composé de l'exemple 2 0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs,
de cires et d'huiles ("Eucérine^{*} anhydre"
5 vendu par BDF) 39,900 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile q.s.p. 100 g

10 (d) Lotion

- Composé de l'exemple 3 0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400) 69,900 g
- Ethanol à 95 % 30,000 g

15 Dans cet exemple, le composé selon l'exemple 3 peut être remplacé par la même quantité d'un des composés des exemples 8, 18, 24, 32, 35, 43 et 46.

(e) Onguent hydrophobe

- 20 - Composé de l'exemple 1 0,300 g
- Myristate d'isopropyle 36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil^{*} 47V300"
vendu par Rhône-Poulenc) 36,400 g
- Cire d'abeille 13,600 g
- 25 - Huile de silicone ("Abil^{*} 300.000 cst"
vendu par Goldschmidt) 100 g

(f) Crème huile-dans-l'eau non ionique

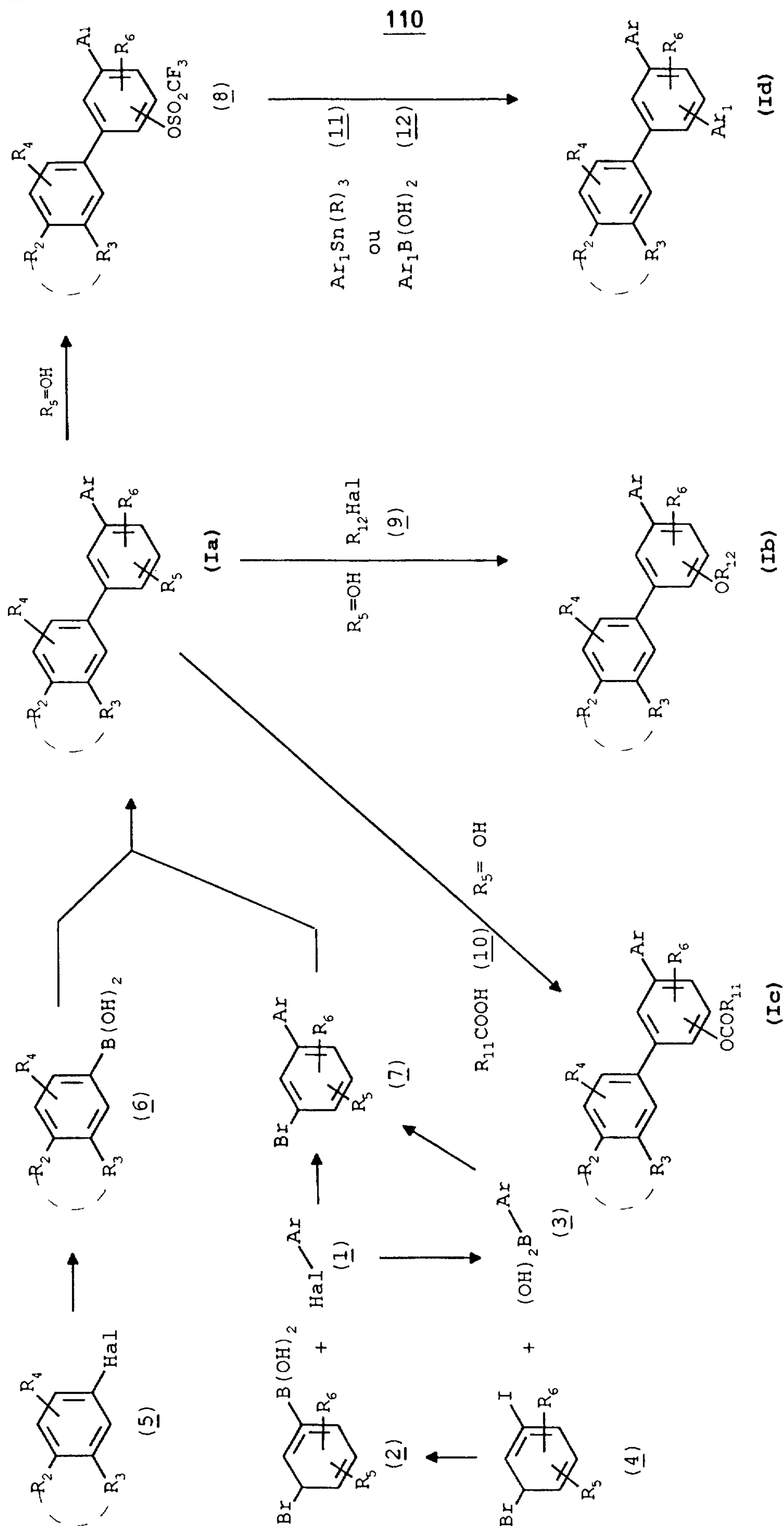
- Composé de l'exemple 5 1,000 g
- 30 - Alcool cétylique 4,000 g
- Monostéarate de glycérol 2,500 g
- Stéarate de PEG 50 2,500 g
- Beurre de karité 9,200 g
- Propylène glycol 2,000 g

* (marques de commerce)

- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile..... 100 g

5 Dans cet exemple, le composé selon l'exemple 5 peut être remplacé par la même quantité d'un des composés des exemples 29, 49, 51, 52, 58 et 62.

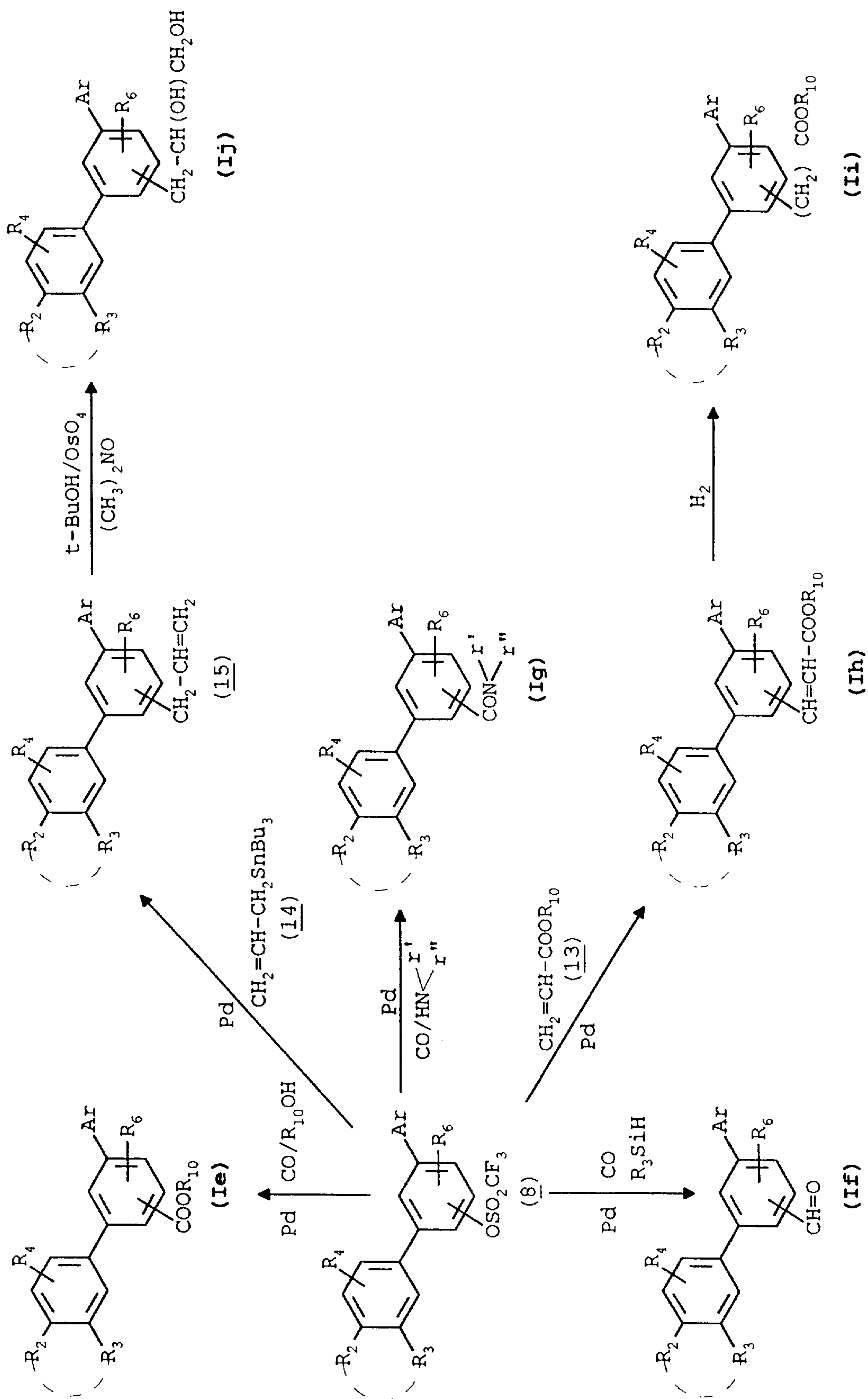
TABLEAU A



Ar_1 = aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué

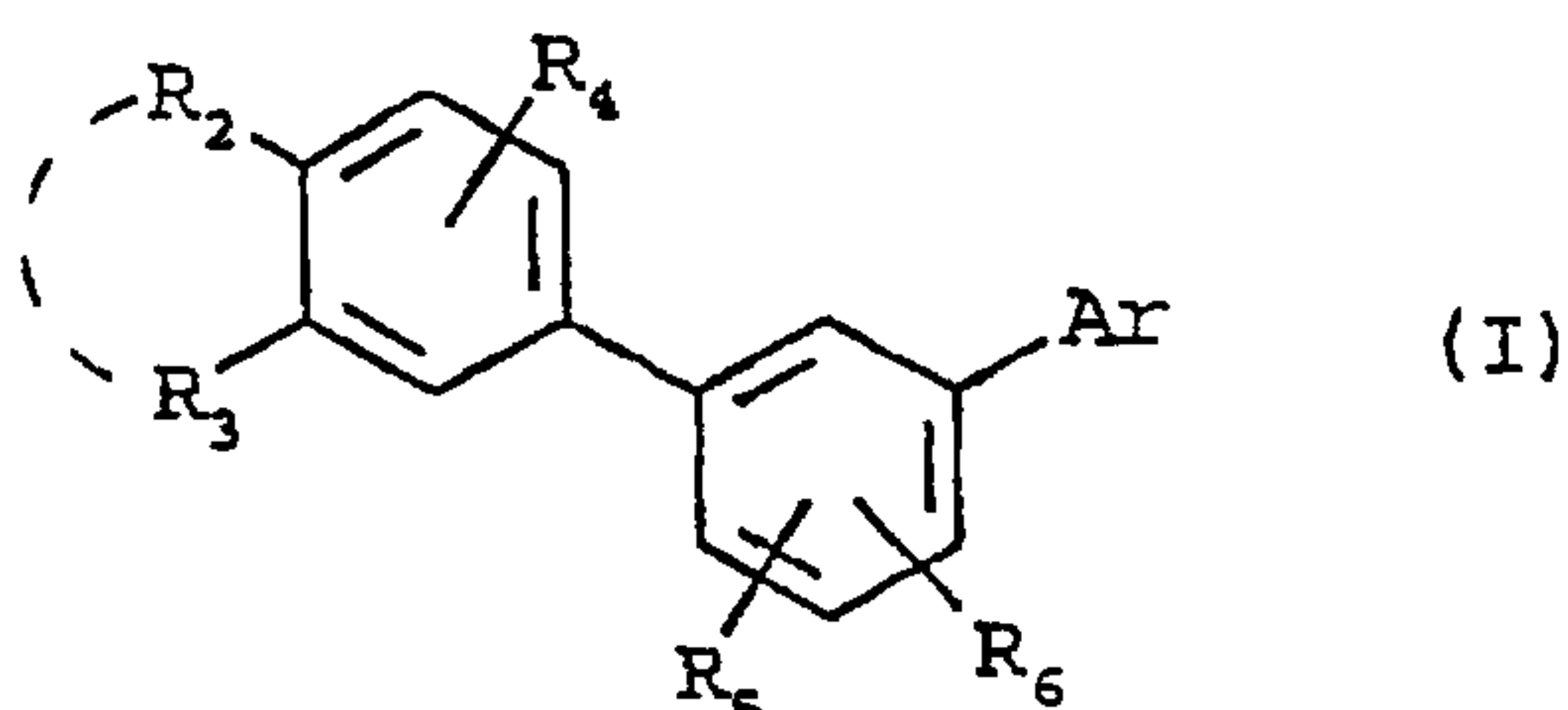
Hal = Br ou I

TABLEAU B



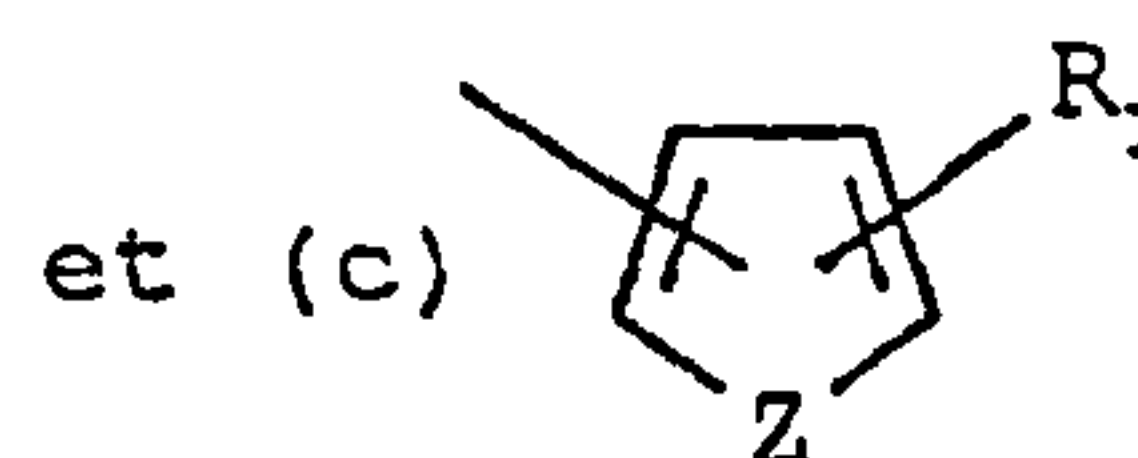
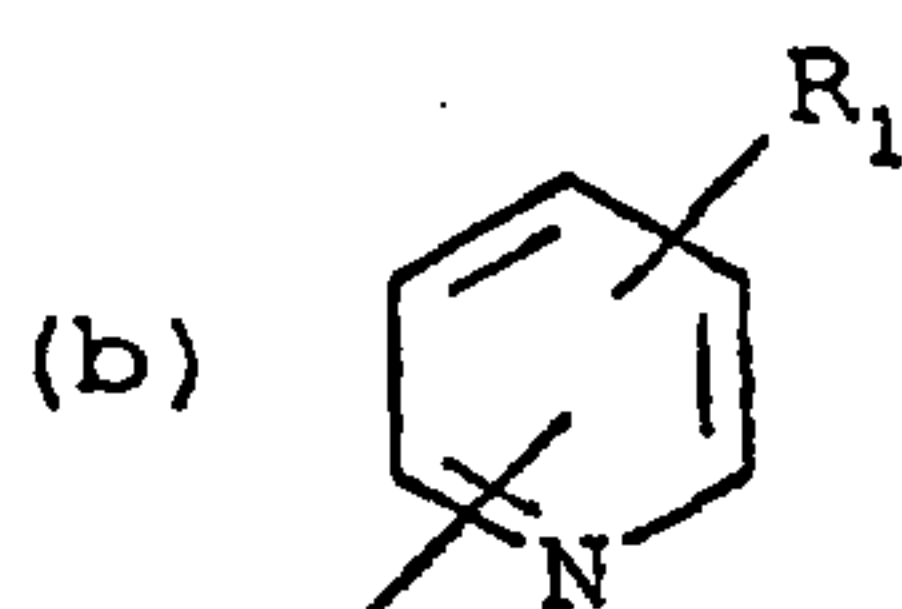
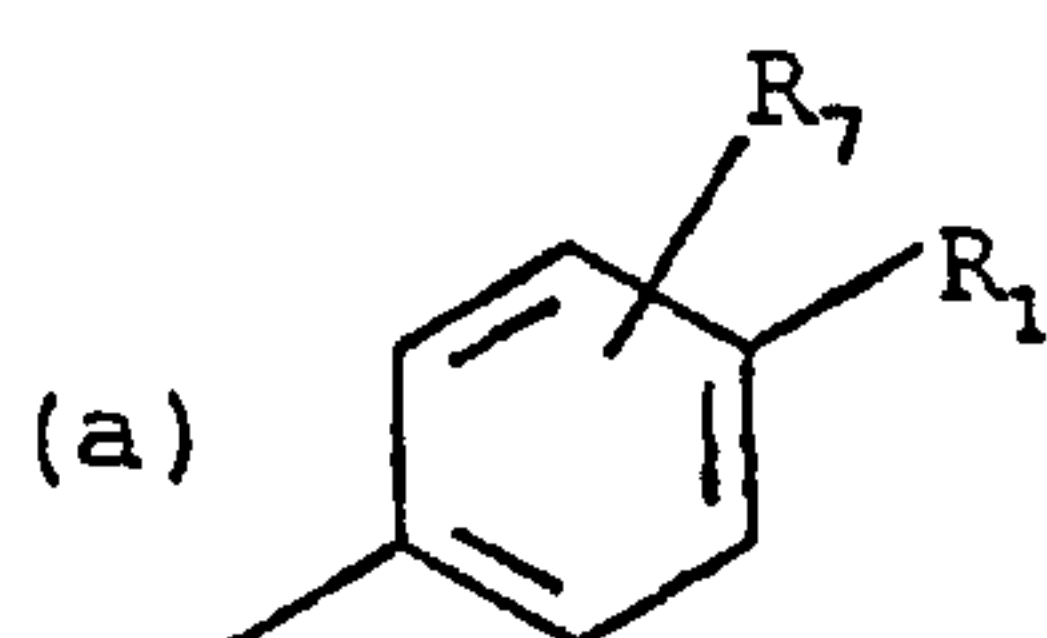
REVENDICATIONS

1. Composé biphenylique substitué par un radical aromatique ou hétéroaromatique, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I) suivante:



dans laquelle :

Ar représente un radical aromatique ou hétéroaromatique choisi parmi :



10

Z étant O ou S,

R₁ représente -CH₃, -CH₂-OH, -OR₈ ou -COR₉,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₅, cycloalkyle, -ZR₁₀ ou un radical polyéther, l'un au moins de R₂ ou R₃ représentant un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₅, ou

R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons, optionnellement substitué par au moins un méthyle et/ou optionnellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre ou par un radical SO ou SO₂,

R₄ représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OR₁₀, -OCOR₁₁, ou un radical polyéther,

R₅ représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OCOR₁₁, -OR₁₂, mono- ou polyhydroxyalkyle, -NO₂, $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} \nearrow R' \\ \searrow R'' \end{matrix}$, $-(CH_2)_n-NHCOCH_3$, $-CH=CH-COR_{13}$,

$-(CH_2)_nCOR_{13}$, n étant 0 à 6, $-O-(CH_2)_mCOR_{13}$, $-O-(CH_2)_mOH$, m étant 1

25

à 12, aryle optionnellement substitué, aralkyle optionnellement substitué, hétéroaryle optionnellement substitué, un radical polyéther, ou un radical $-\text{CH}_2\text{-polyéther}$.

R_6 représente H, alkyle inférieur ou $-\text{OR}_{10}$,

5 R_7 représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié en $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{OR}_{10}$ ou $-\text{OCOR}_{11}$ ou un radical polyéther,

R_8 représente H, alkyle inférieur ou $-\text{COR}_{11}$,

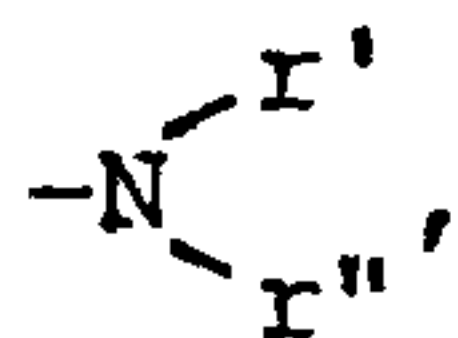
R_9 représente H, alkyle inférieur, $-\text{OR}_{14}$ ou $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{r}' \\ \text{r}'' \end{smallmatrix}$,

10 R_{10} représente H ou alkyle inférieur,

R_{11} représente alkyle inférieur,

R_{12} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle optionnellement substitué,

15 R_{13} représente H, alkyle inférieur, $-\text{OR}_{10}$, aryle ou



R_{14} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle optionnellement substitué, ou un reste de sucre,

20 r' et r'' , identiques ou différents, représentent H, OH, alkyle inférieur, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle optionnellement substitué, un reste d'acide aminé, un reste de peptide ou r' et r'' , pris ensemble, forment un hétérocycle,

et les sels de ce composé de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques et géométriques de ce composé de formule (I).

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

30 3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le radical alkyle inférieur est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le radical alkyle, linéaire ou ramifié, lorsqu'il est en C_1-C_{15} , est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle et dodécyle, et lorsqu'il est en C_1-C_{20} est choisi en outre parmi les radicaux hexadécyle et octadécyle.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le radical monohydroxyalkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le radical polyhydroxyalkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle et le reste du pentaérythritol.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le radical polyéther est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le radical $-CH_2-$ polyéther est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthoxyméthoxyméthyle, éthoxyméthoxyméthyle et méthoxyéthoxyméthoxyméthyle.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle optionnellement substitué par au moins un halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino optionnellement protégée par un groupe acétyle ou optionnellement substitué par au moins un alkyle inférieur ou un alkoxy en C_1-C_6 .

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le radical aralkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux benzyle et phénéthyle optionnellement substitué par au moins un halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un radical polyéther ou une

-115-

fonction amino optionnellement protégée par un groupe acétyle ou optionnellement substitué par au moins un alkyle inférieur ou un alkoxy en C₁-C₆.

10 11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le radical hétéroaryle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux pyridyle, furyl et thiényl, optionnellement substitué par au moins un halogène, un alkyle inférieur, un hydroxyle, un alkoxy en C₁-C₃, une fonction nitro, un radical polyéther ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle ou optionnellement substitué par au moins un alkyle inférieur ou un alkoxy en C₁-C₆.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le radical alkényle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou deux insaturation(s) éthylénique(s).

13. Composé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le radical alkényle est le radical allyle.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le reste de sucre est choisi dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose et d'acide glucuronique.

20 15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que le reste d'acide aminé est choisi dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine et de l'acide aspartique

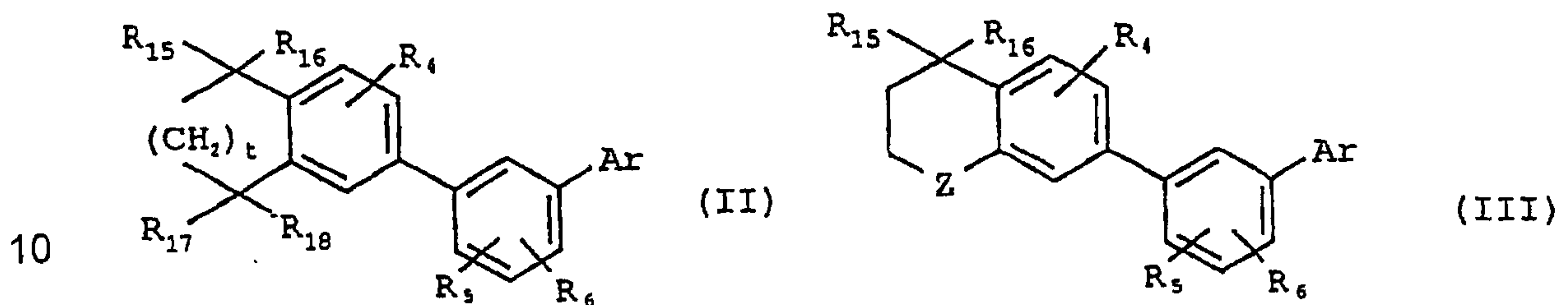
16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisés en ce que le reste de peptide est choisi dans le groupe constitué par les restes de dipeptides et de tripeptides.

30 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisés en ce que lorsque r' et r" forment un hétérocycle, celui-ci est choisi dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino et pipérazino, optionnellement substitué en position 4 par un alkyle en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle.

-116-

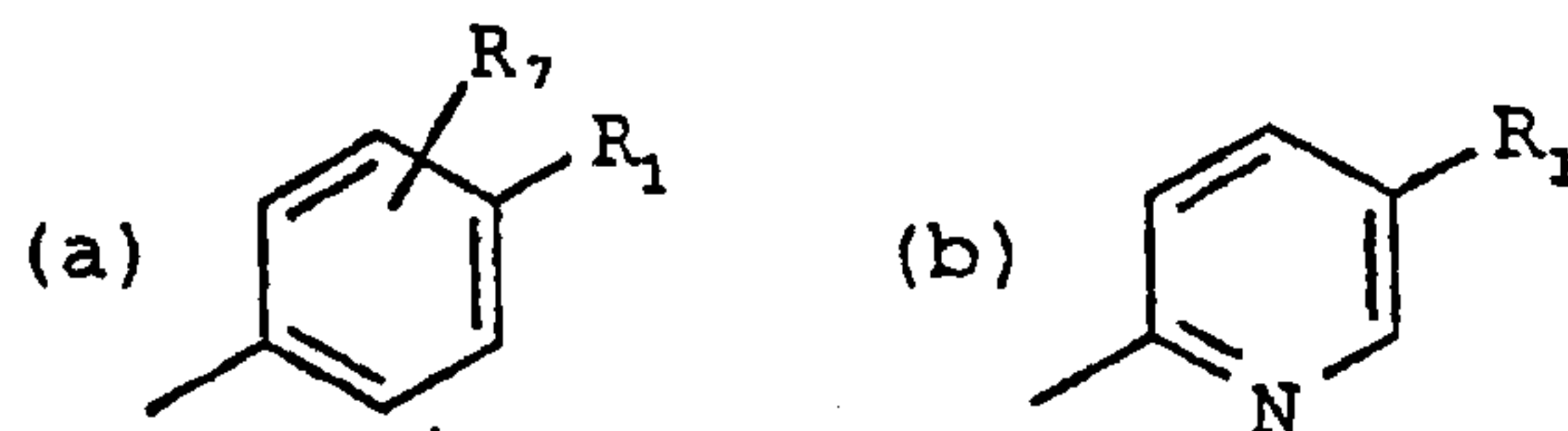
18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisé en ce que l'atome d'halogène est choisi dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

19. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé par le fait qu'il répond à l'une des formule générale (II) et (III) suivantes :



dans lesquelles :

Ar représente un radical de formule (a) ou (b) suivante :



20 R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et Z ayant les mêmes significations que celles données à la revendication 1,

R_{15} , R_{16} , R_{17} et R_{18} , identiques ou différents, représentent H ou $-CH_3$, et

t est 1 ou 2.

20. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est pris dans le groupe constitué par:

- acide 4-[4-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétra-méthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, et son ester méthylique,

30 - acide 4-[4-(5-hydroxypentyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, et son ester méthylique,

- 117 -

- acide 4-[4-(6-hydroxyhexyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque, et son ester méthylique,
- acide 4-[4-(7-hydroxyheptyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-(8-hydroxyoctyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-(9-hydroxynonyloxy)-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-méthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-méthoxyéthoxyméthoxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4-[4-benzyloxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phényl]benzoïque,
- acide 4'-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (racémique),
- acide 4'-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique (racémique),
- acide 4'-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylate de méthyle,
- acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 4-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 4-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,

- acide 4-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 3-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 5 - acide 3-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 10 - acide 3-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 15 - acide 2-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 20 - acide 2'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 25 - acide 2'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 30 - acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';2',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-méthoxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-hydroxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 35

- 119 -

- acide 2'-méthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-méthoxyméthoxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-
- 5 carboxylique,
- acide 3'-hydroxyméthyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-7-yl)-
- [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 10 - acide 2'-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-yl)-
- [1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-
- 15 5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- 20 - acide 2'-(3-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(3-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
- 25 carboxylique,
- acide 3'''-méthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
- 30 carboxylique,
- acide 2'''-méthoxyméthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,

- acide 2''-méthoxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 2''-propyloxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 3''-hydroxy-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,
- acide 6-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-nicotinique,
- acide 5-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-pyridine-2-carboxylique,
- acide 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-hydroxamique,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-ol,
- [2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-yl]-méthanol,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carbaldéhyde,
- acide 4'-méthoxycarbonylméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-carboxyméthoxy-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-(5-éthoxycarbonyl-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-(5-carboxy-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxamide,
- N-éthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxamide,

- 121 -

- N,N-diéthyl-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide,
- morpholin-4-yl-[2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-yl]-
- 5 méthanone,
- (4-hydroxy-phényl)-2'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxamide,
- acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 10 naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxyméthyle-4'-carboxylique,
- acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4,4'-dicarboxylique,
- acide 3'-méthoxyméthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 15 - acide 3'-méthoxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-propyloxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-hydroxy-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-
- 20 tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 4'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';3',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 4'-(5-carboxamido-pentyloxy)-3'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-
- 25 carboxylique,
- acide 3'-méthoxycarbonyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- acide 3'-carboxyl-5'-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-carboxylique,
- 30 - acide 2'-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-carboxylique,
- acide 2'-(4-méthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4'''-
- 35 carboxylique,

-122-

- acide 2'-(4-propyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,

- acide 2'-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-[1,1';4',1'']terphényl-4''-carboxylique,

- acide 2-[2-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl)-biphényl-4-yl]-thiophene-4-carboxylique.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 pour
10 une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections liées à un désordre de la kératinisation ou des affections dermatologiques portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaires.

22. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections liées à un désordre de la kératinisation ou des affections dermatologiques portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaires.

23. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement accep-
20 table, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 20.

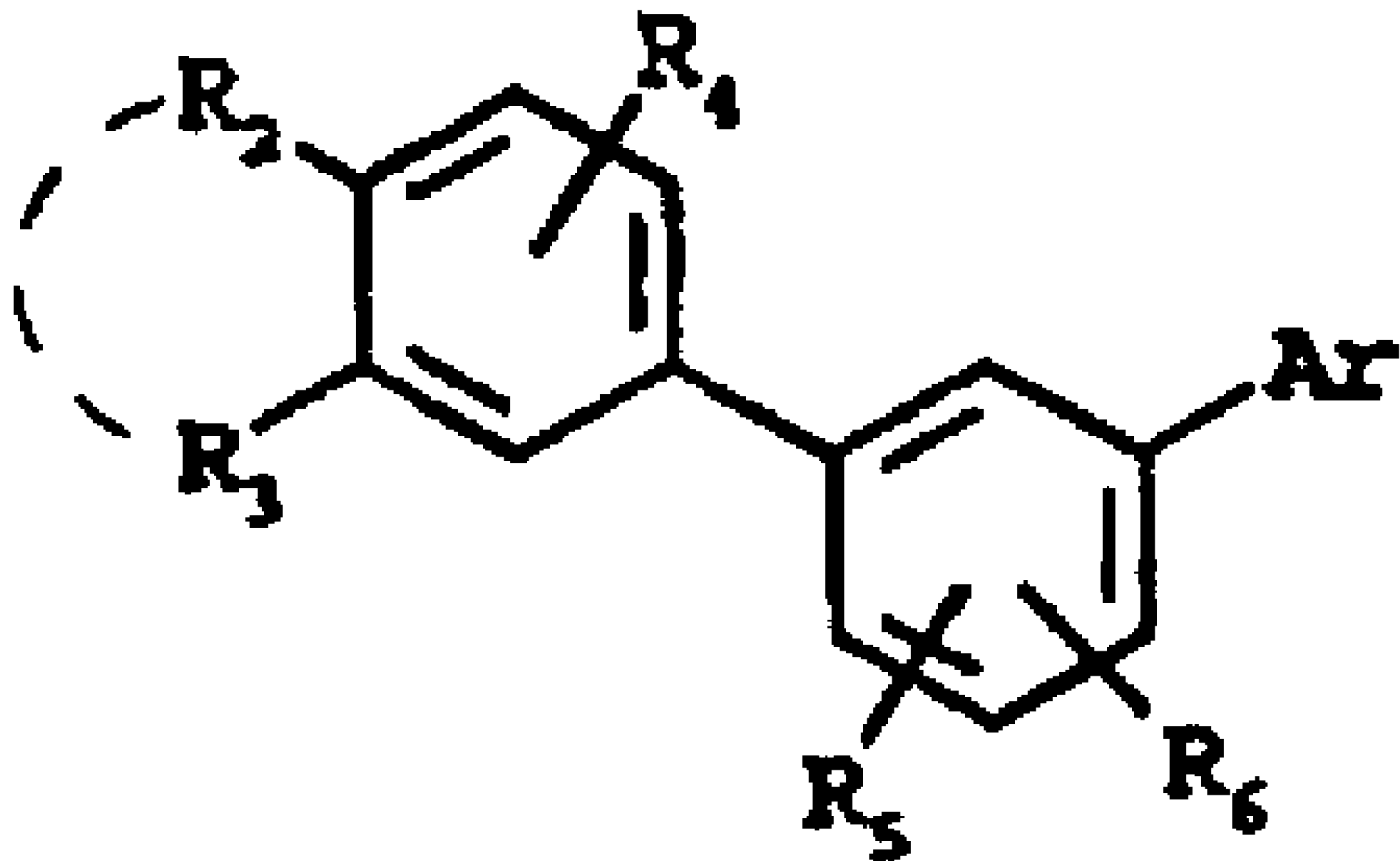
24. Composition selon la revendication 23, caractérisée en ce que la concentration en composé selon l'une des revendications 1 à 20 est comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

25. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des re-
30 vendications 1 à 20.

-123-

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que la concentration en composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 est comprise entre 0,001 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

27. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie selon l'une quelconque des revendications 25 ou 26 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.



(I)