



(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: 2006/03/14
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1999/04/14
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1998/001835
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1999/010322
(30) Priorité/Priority: 1997/08/21 (97/10554) FR

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 323/62* (2006.01),
C07D 335/06 (2006.01), *C07D 213/82* (2006.01),
A61K 31/095 (2006.01), *C07D 213/80* (2006.01),
C07D 213/79 (2006.01), *C07C 391/02* (2006.01),
C07C 317/44 (2006.01), *A61K 31/44* (2006.01),
A61K 31/235 (2006.01), *A61K 31/19* (2006.01)

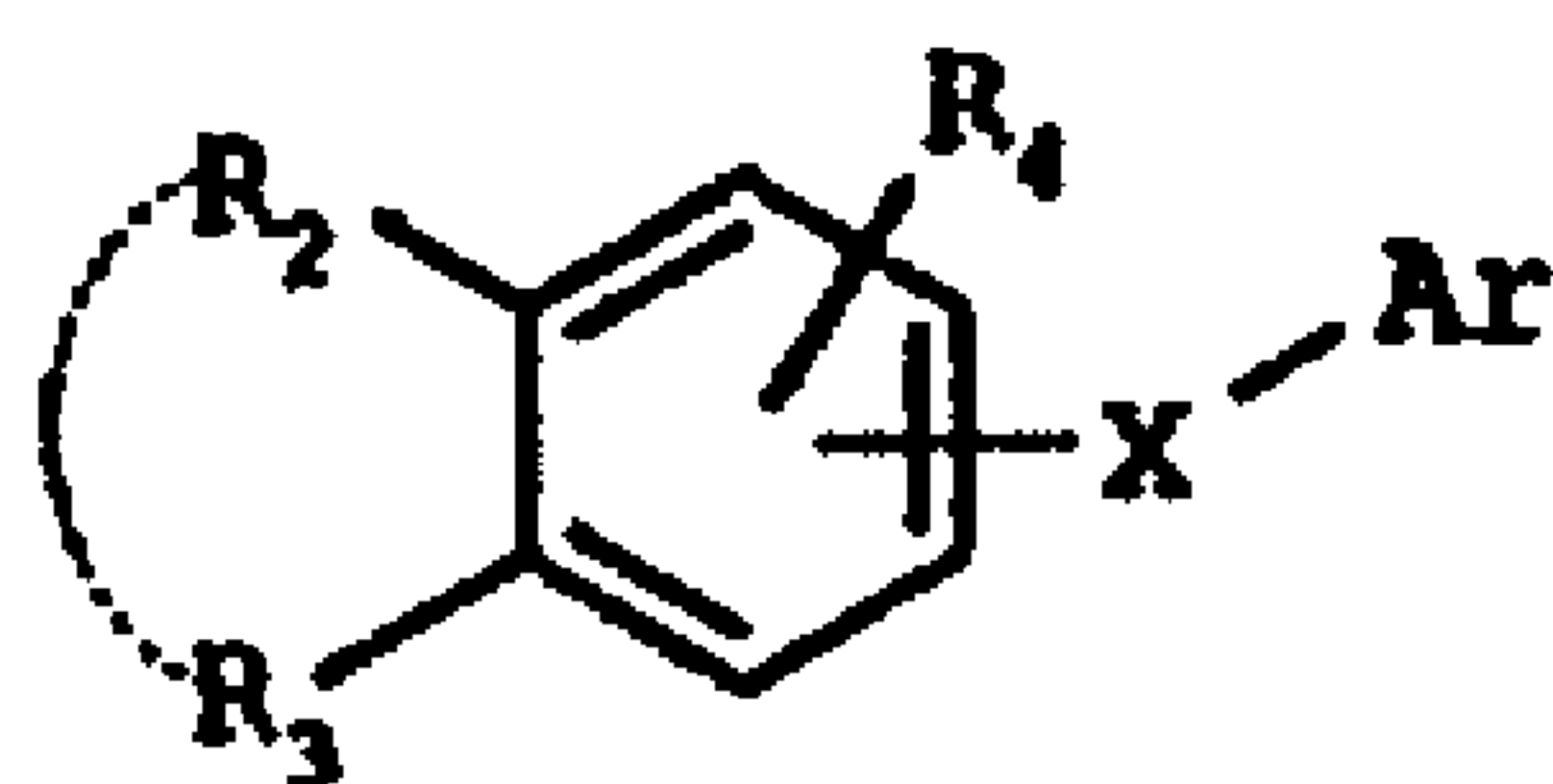
(72) Inventeurs/Inventors:
BERNARDON, JEAN-MICHEL, FR;
DIAZ, PHILIPPE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, FR

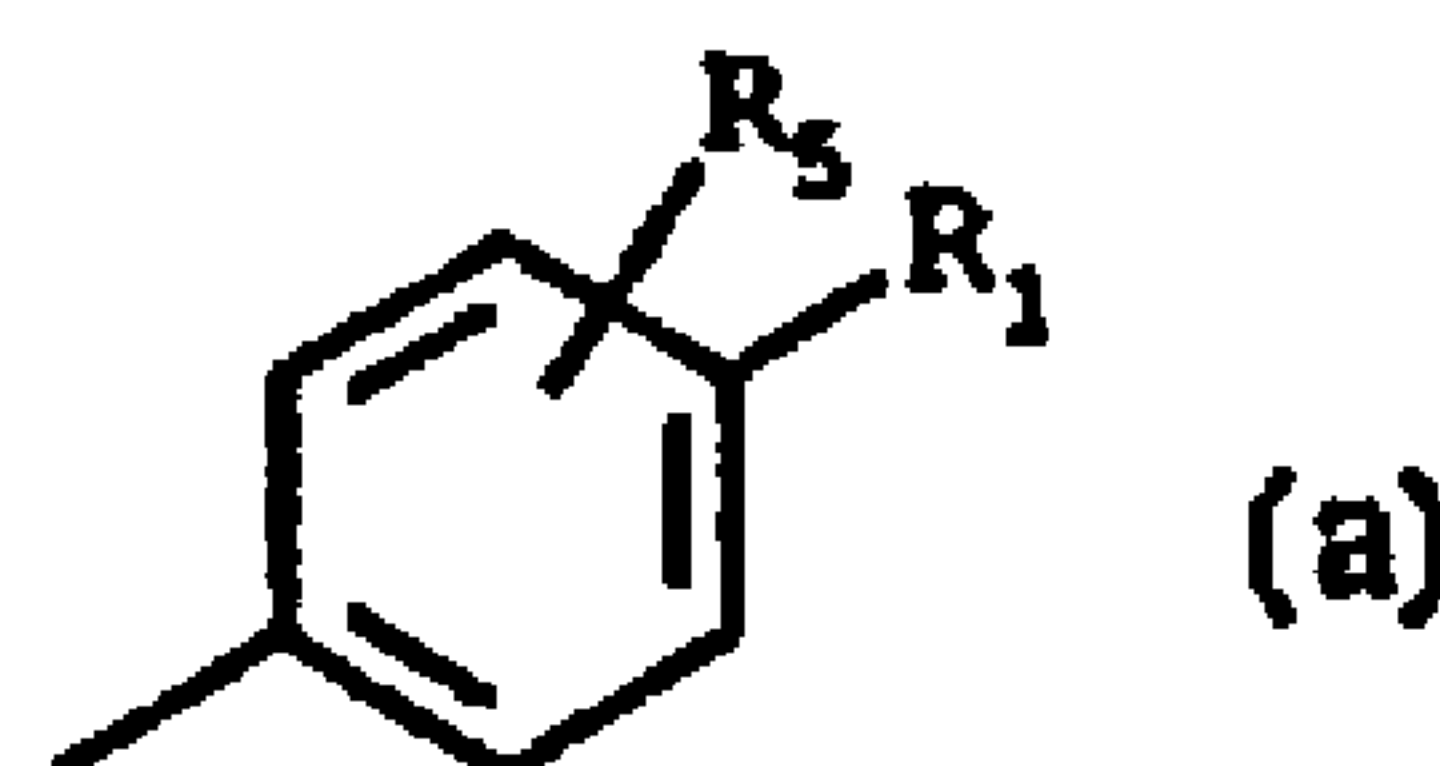
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPOSES BI-AROMATIQUES RELIES PAR UN RADICAL HETEROETHYNYLENE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT

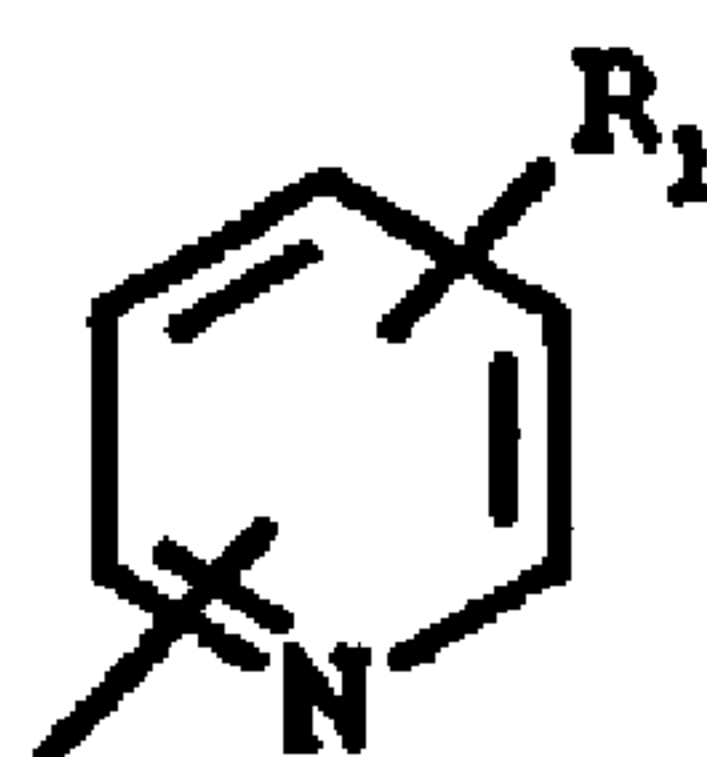
(54) Title: BI-AROMATIC COMPOUNDS BOUND BY A HETEROETHYNYLENE RADICAL AND PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING SAME



(I)



(a)



(b)



(c)

(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I), dans laquelle; Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes. Z étant O ou S, ou N-R₆; R₁ représente notamment un atome d'halogène, -CH₃, ou carboxyle; R₂ et R₃ représentent notamment H, alkyle, cycloalkyle; ou R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons; R₄ et R₅ représentent notamment H ou un atome d'halogène; R₆ représente notamment H ou alkyle; X représente un radical -Y-C≡-, Y représentant O, S(O)_n ou Se(O)_n; n étant 0, 1 ou 2; 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.



(57) Abrégé

Composés de formule (I), dans laquelle: Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes. Z étant O ou S, ou N-R₆; R₁ représente notamment un atome d'halogène, -CH₃, ou carboxyle; R₂ et R₃ représentent notamment H, alkyle, cycloalkyle; ou R₂ et R₃, pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons; R₄ et R₅ représentent notamment H ou un atome d'halogène; R₆ représente notamment H ou alkyle; X représente un radical -Y-C≡C-, Y représentant O, S(O)_n ou Se(O)_n; n étant 0, 1 ou 2; 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.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

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

Composés bi-aromatiques reliés par un radical hétéroéthynylène et compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

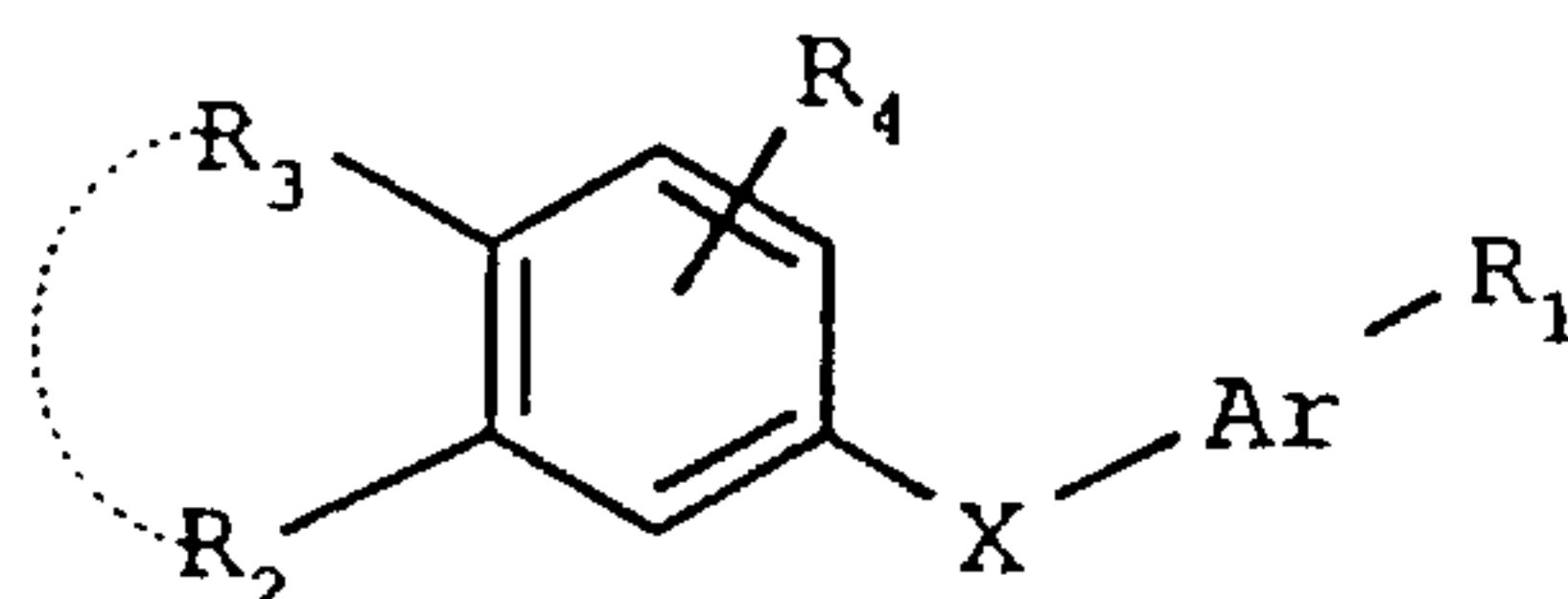
L'invention concerne, à titre de produits industriels
5 nouveaux et utiles, des composés bi-aromatiques dont les noyaux
aromatiques sont reliés par un radical divalent hétéroéthynylène.
Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés
dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en mé-
decine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des composi-
10 tions 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
15 liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermato-
logiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoaller-
gique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles
soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être
utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tis-
20 su 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 ca-
pillaire.

Il a déjà été décrit dans l'EP-661 258 des composés bi-
aromatiques dont les noyaux aromatiques sont reliés par une liai-
30 son divalente propynylène, en tant que substances actives dans des
compositions pharmaceutiques ou cosmétiques.

Les composés selon l'EP-661 258 répondent à la formule
générale suivante :



dans laquelle :

Ar est un radical divalent aromatique éventuellement substitué par un radical R_5 ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un radical R_6 lorsque l'hétéroatome est l'azote,

R_1 représente H, $-CH_3$, $-CH_2OR_6$, $-OR_6$, $-COR_7$ ou $-S(O)_tR_9$, t étant 0, 1 ou 2,

R_2 et R_3 représentent H, alkyle en C_1-C_{20} , $-OR_6$ ou $-SR_6$,

ou R_2 et R_3 pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyles et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

R_4 et R_5 représentent H, un halogène, alkyle inférieur ou $-OR_6$,

R_6 représente H, alkyle inférieur ou $-COR_9$,

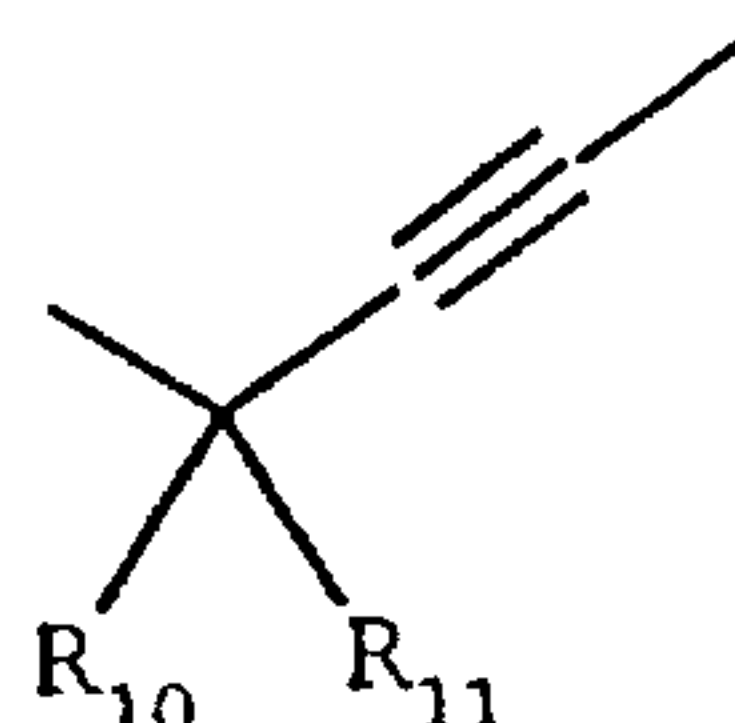
R_7 représente H, alkyle inférieur, $-N\begin{smallmatrix} R \\ R' \end{smallmatrix}$ ou $-OR_8$,

R_8 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , alkényle, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre ou d'acide aminé ou de peptide,

R_9 représente alkyle inférieur,

R et R' représentent H, alkyle inférieur, mono ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué ou un reste de sucre, d'acide aminé ou de peptide ou R et R' pris ensemble forment un hétérocycle, et

X représente un radical divalent qui, de droite à gauche ou inversement, a pour formule :



dans laquelle :

R_{10} représente H, alkyle inférieur ou $-OR_6$,

R_{11} représentant $-OR_6$,

ou R_{10} et R_{11} pris ensemble forment un radical oxo ($=O$),

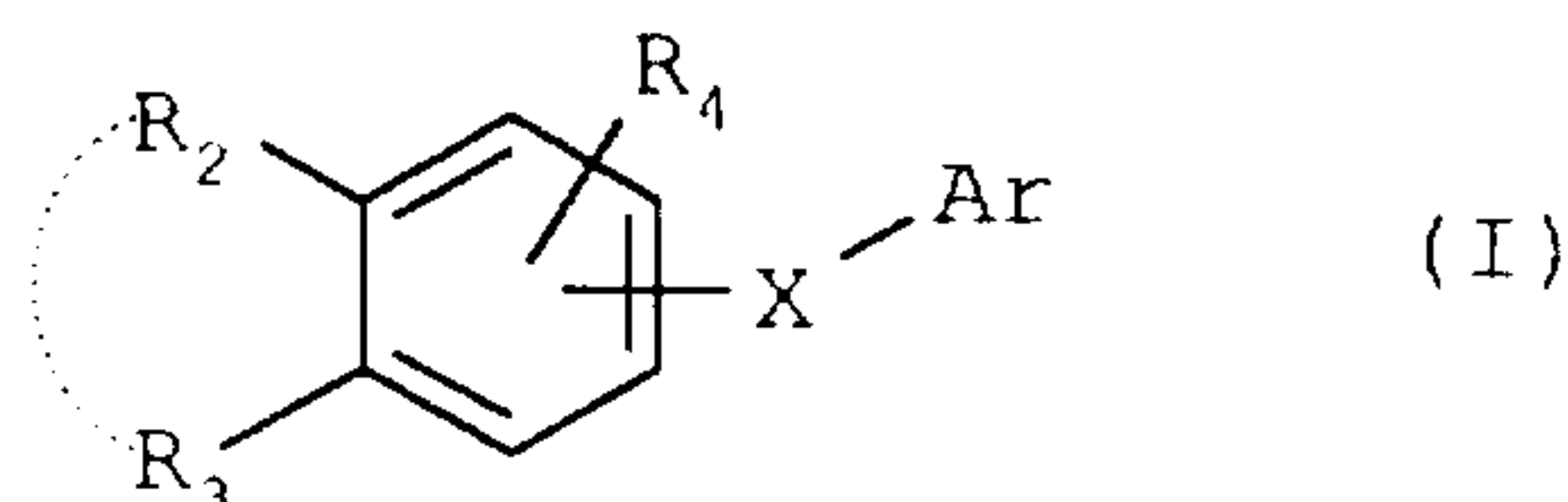
et les sels desdits composés de formule ci-dessus lorsque

5 R_1 représente une fonction acide carboxylique et les isomères optiques et géométriques de ces dits composés.

Les composés selon la présente invention, par rapport à ceux de l'EP-661 258, se distinguent essentiellement par le fait que le radical X ou radical divalent propynylène a été remplacé
10 par un radical divalent hétéroéthynylène.

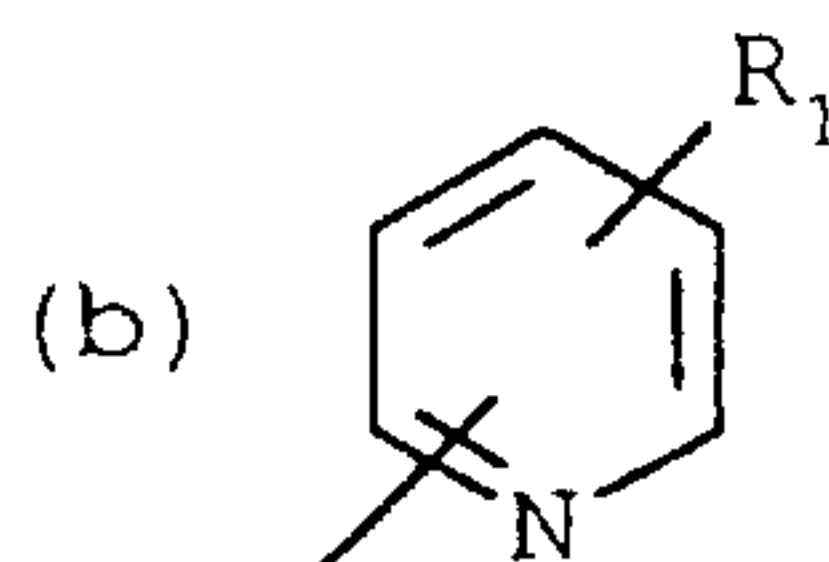
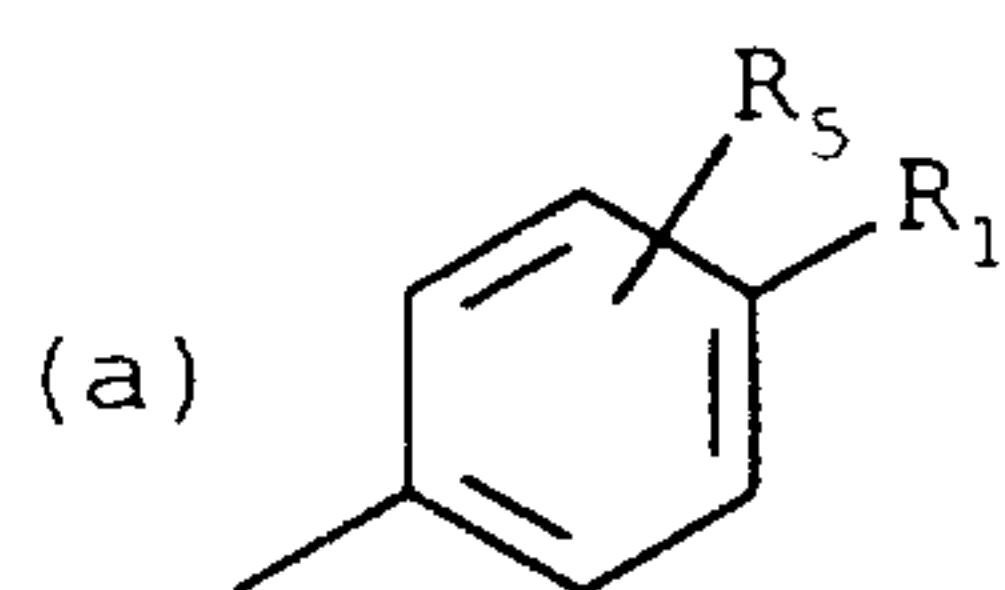
On a en effet constaté de façon inattendue et surprenante que cette modification de structure permettait d'en augmenter de façon significative les propriétés pharmaceutiques et cosmétiques et en outre d'en diminuer certains effets secondaires.

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



dans laquelle :

20 Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes :



Z étant O ou S, ou $N-R_6$,

R_1 représente un atome d'halogène $-CH_3$, $-CH_2-OR_7$, $-OR_7$,
25 $-COR_8$, ou un radical polyéther,

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , cycloalkyle en C_3-C_{12} , $-OR_7$ ou $-SR_7$, l'un au moins de R_2 et R_3 étant alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , ou cycloalkyle en C_3-C_{10} , ou

30 R_2 et R_3 , pris ensemble forment un cycle à 5 ou 6 chaî-

nons, éventuellement substitué par au moins un méthyle et/ou éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi O ou S,

R_4 et R_5 représente H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_{20} , $-OR_1$, ou un radical polyéther,

R_6 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ou $-OCOR_9$,

R_7 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ou $-COR_9$,

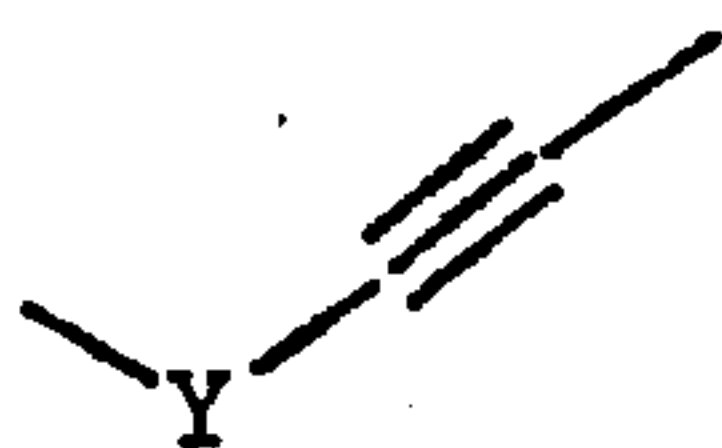
10 R_8 représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ,
 $-OR_{10}$ ou $-N \begin{matrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$,

R_9 représente alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{10} ,

R_{10} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{20} , mono- ou polyhydroxyalkyle, allyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre,

r' et r'' , identiques ou différents, représentent H, alkyle en C_1-C_{10} , mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de peptide, ou pris ensemble avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

20 X représente un radical divalent qui de droite à gauche ou inversement a pour formule :



dans laquelle :

Y représente O, $S(O)_n$ ou $Se(O)_{n'}$,

n et n' étant 0, 1 ou 2,

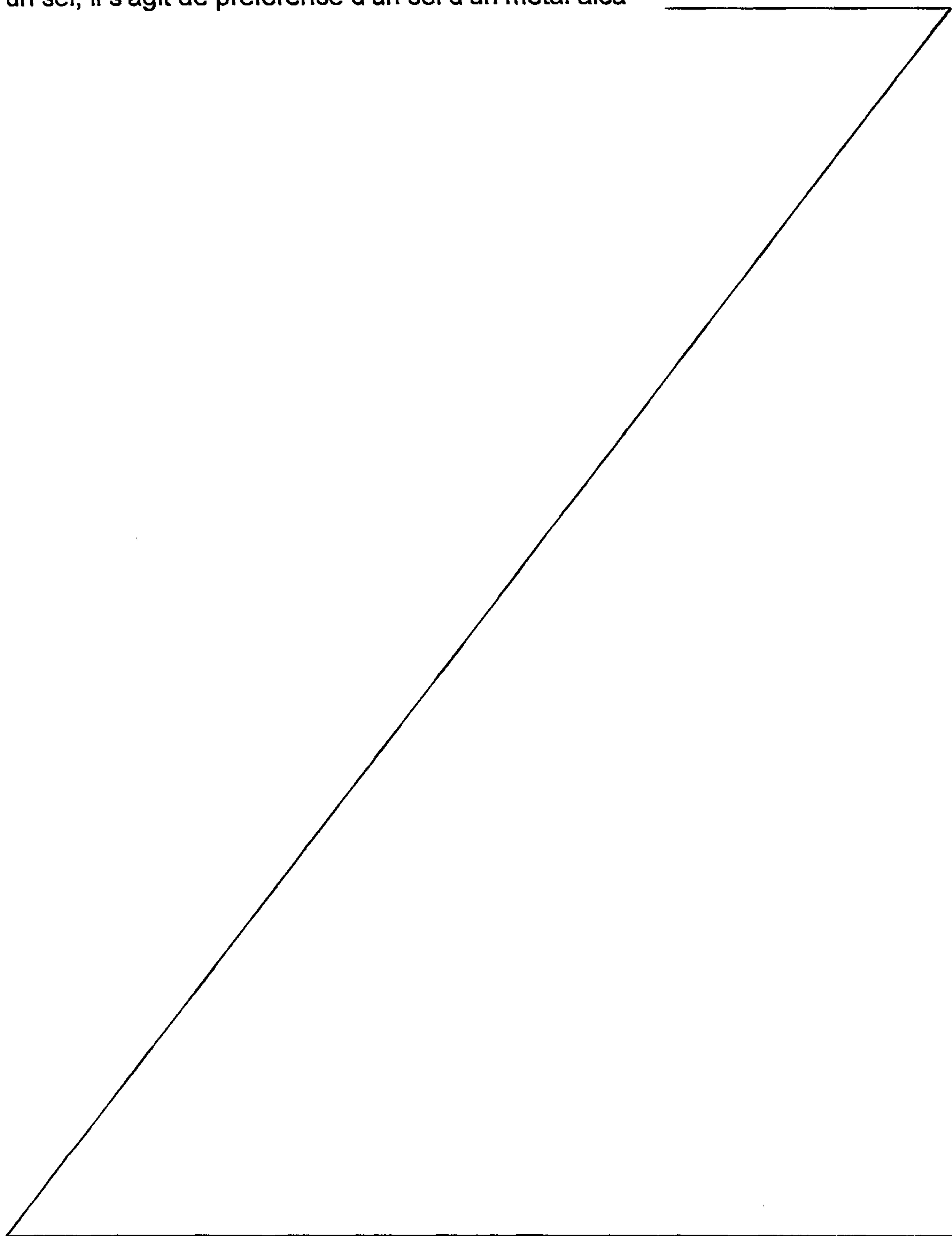
sous réserve que lorsque Ar représente (a), que R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène, et que R_2 et R_3 représentent, pour l'un groupe méthyle en para et pour l'autre un atome d'hydrogène, alors R_1 ne peut représenter un

30 groupement méthyle ou méthoxy ni un atome de chlore ou de brome.

4a

L'invention vise aussi les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques 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 alca-



lin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par alkyle en C₁-C₁₀, de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, 2-éthyl-hexyle ou octyle.

Par alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical cycloalkyle en C₃-C₁₂ on entend un radical mono ou polycyclique notamment les radicaux cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 1-méthylcyclohexyle ou 1-adamantyle.

Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 2 à 5 atomes de carbone interrompu par au moins deux atomes d'oxygène tels que les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

Par monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

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 du pentaérythritol.

Par aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

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

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

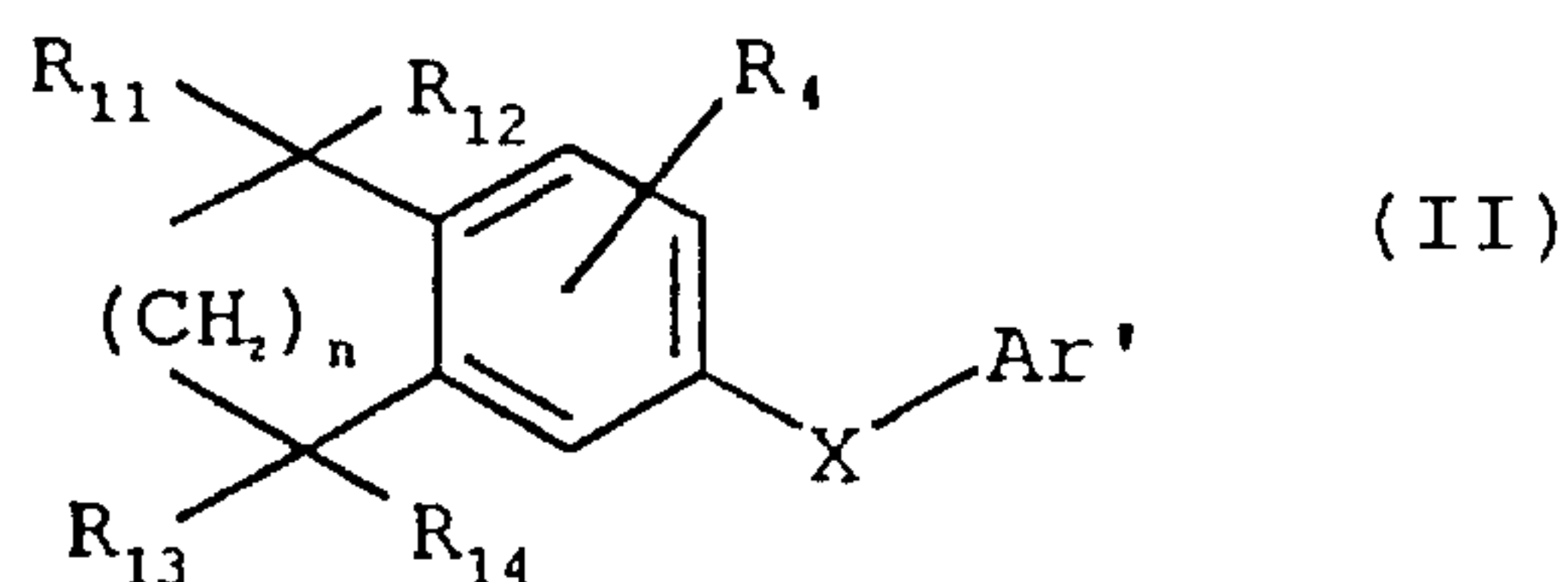
Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptides ou de tripeptides résultant de la combinaison d'acides

aminés.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, 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.

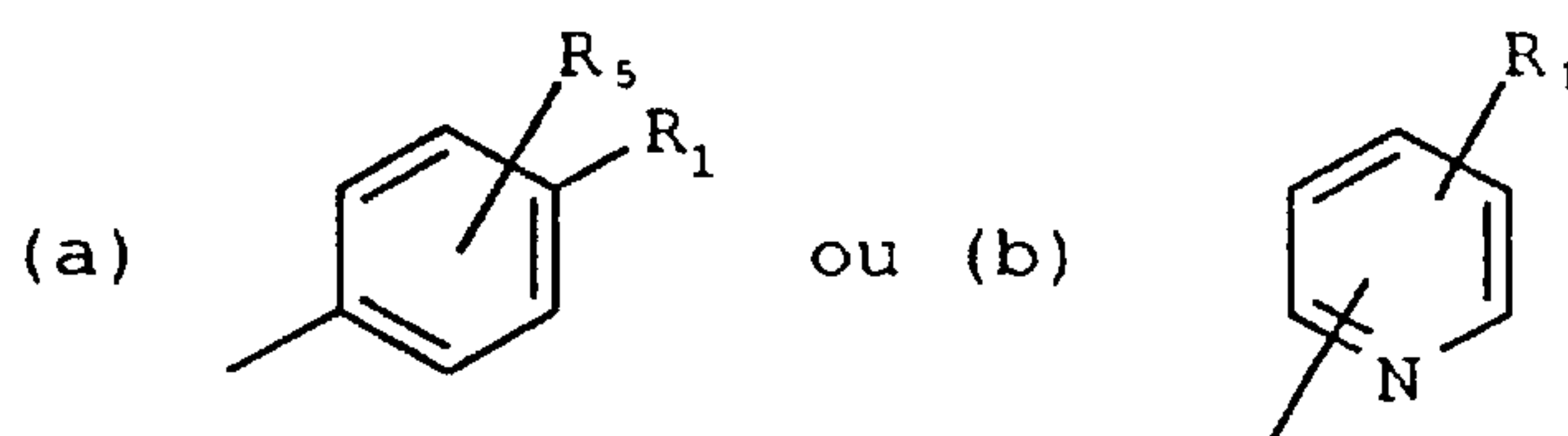
Lorsque R₁, R₄ et/ou R₅ représente un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Selon une première forme de réalisation préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

Ar' représente un radical de formule :

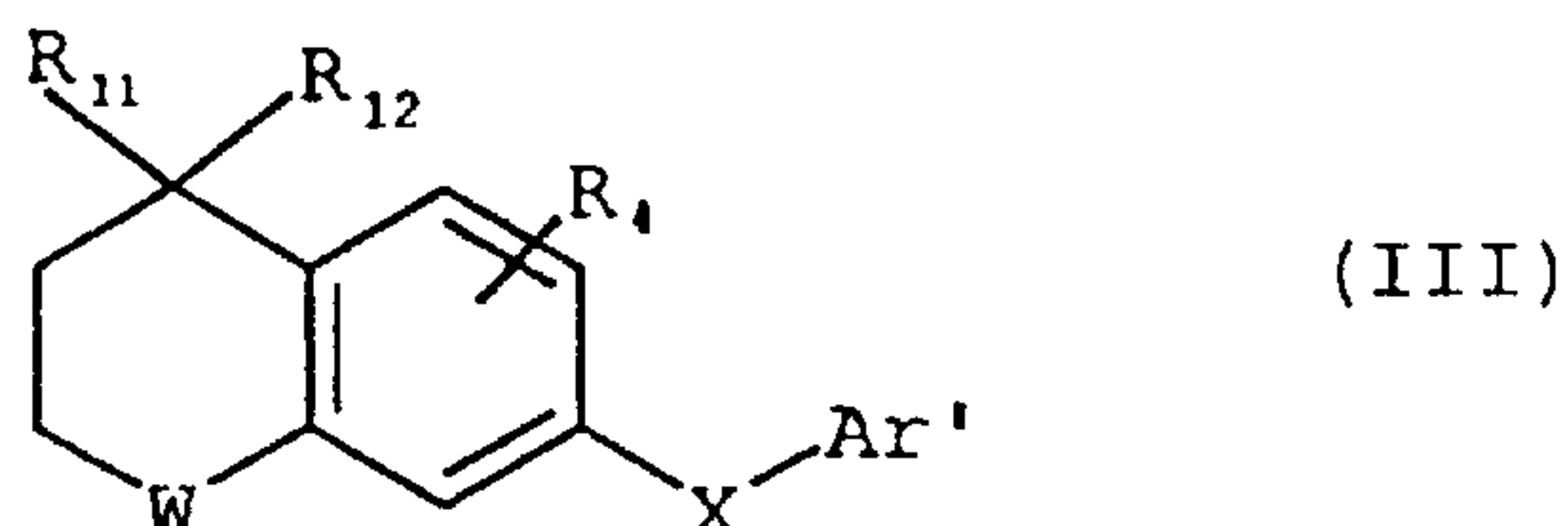


R₁, R₄, R₅ et X étant tels que définis ci-dessus pour la formule (I),

R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents représentent H ou -CH₃, et

n est 1 ou 2.

Selon une deuxième forme préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule suivante :



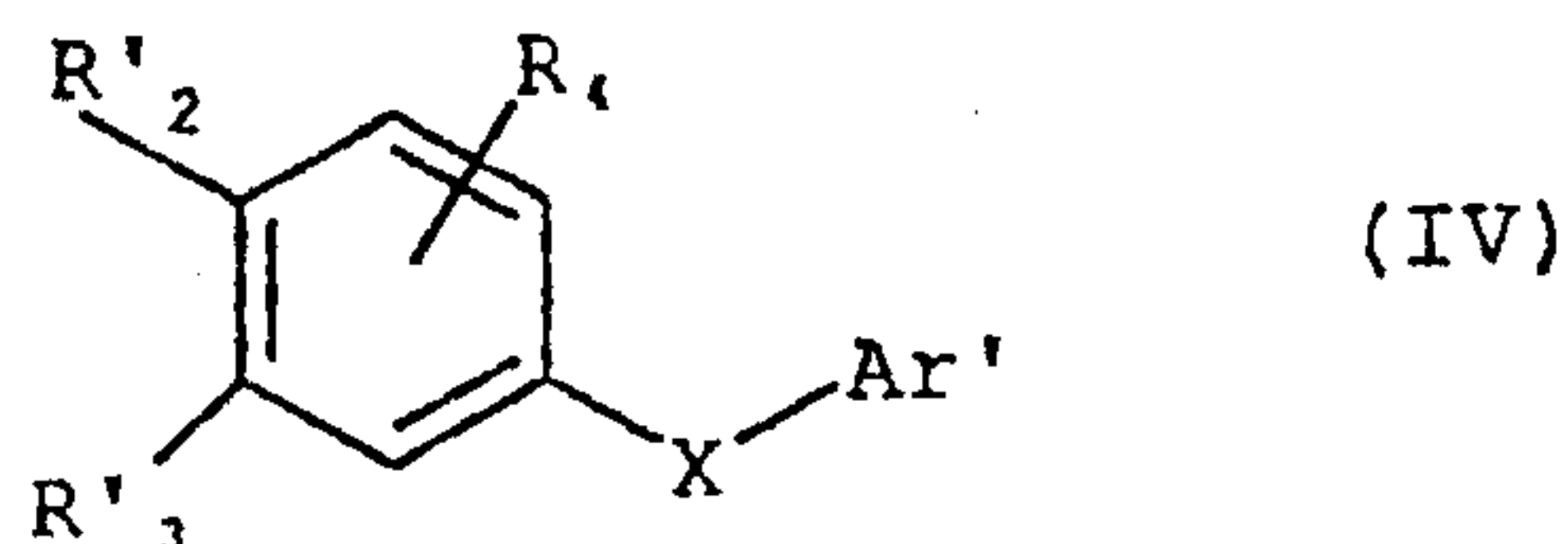
dans laquelle :

W représente O ou S,

R₄, R₁₁, R₁₂, Ar' et X étant tels que définis ci-dessus

dans les formules (I) et (II).

Enfin, selon une troisième forme préférée, les composés selon l'invention répondent à la formule suivante :



10

dans laquelle :

R_4 , Ar' et X sont tels que définis ci-dessus dans les formules (I) à (III), et

l'un au moins des radicaux R'_2 et/ou R'_3 représente un radical cycloalkyle mono- ou polycyclique en C_5-C_{10} , l'autre représentant l'une des significations données pour R_2 ou R_3 .

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

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle,

20

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoïque,

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)benzoate de méthyle,

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoate de méthyle,

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoïque,

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)-benzoïque,

30

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoate de méthyle,

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 5 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 10 - 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène,
- 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,
- 15 - acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzamide,
- 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 20 - 2-(4-chloro-phénylsélanyléthynyl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 30 - 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,

- acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- 5 - N-butyl-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridin-3-yl]-méthanone,
- 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 10 - acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylique,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-méthanol,
- 15 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoate de méthyle,
- 20 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoïque,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoïque,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoïque,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol,
- 4-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 30 - 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,

- 10 -

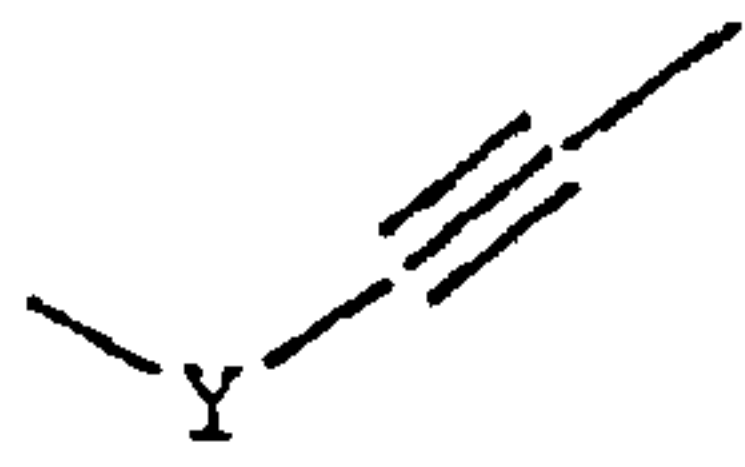
- acide 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(4-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 5 - 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- acide 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 10 - acide 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 15 - acide 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-carbaldéhyde,
- 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 20 - acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-1-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-1-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle,
- acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque,
- 30 - 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle, et

- 11 -

- acide 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque.

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 (I),

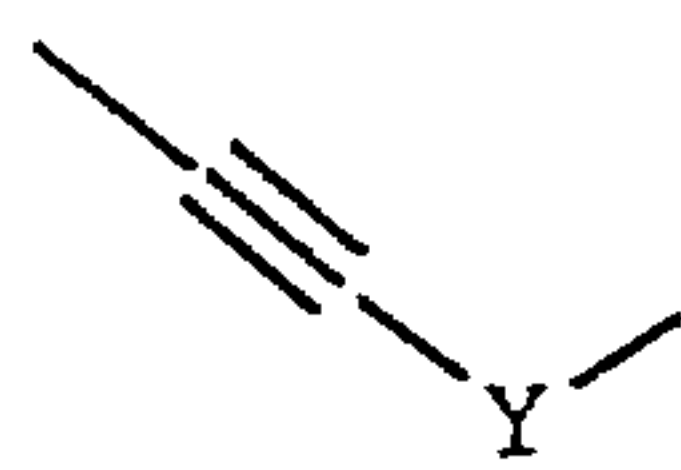
dans lesquels X représente le radical divalent , à savoir les composés de formule (Ia), peuvent être obtenus selon deux voies de synthèse différentes selon que Y = oxygène ou Y ≠ oxygène.

Lorsque X = oxygène, le produit de départ est le composé de formule (1) qui en présence d'une base telle que l'hydrure de potassium ou de sodium, est ensuite couplé avec du trichloroéthylène. Le produit dichloroéthylénique obtenu de formule (2) est ensuite soumis à l'action d'une base lithiée telle que le butyllithium dans un solvant tel que le THF pour conduire au composé acétylénique de formule (3). Ce dernier est alors couplé avec un halogénure d'aryle ou un halogénure d'hétéroaryle de préférence un dérivé iodé, en présence d'un catalyseur au palladium pour conduire aux composés de formule (IIa) avec Y = oxygène.

Lorsque Y ≠ oxygène, on prépare tout d'abord l'acétylure de lithium de formule (5) à partir du composé acétylénique aromatique ou hétéroaromatique (4), en présence d'un dérivé lithié tel que le butyllithium dans un solvant tel le THF. A partir de l'acétylure de lithium (5) qui n'est pas isolé, on réalise un couplage avec le composé de formule (6) dans un solvant tel que le THF et l'on obtient les composés de formule (Ia) avec Y ≠ oxygène.

A partir de ces derniers composés de formule (Ia) dans lesquels Y = S ou Se, il est possible d'accéder aux dérivés oxydés par oxydation à l'aide d'un agent oxydant tel que l'acide méta-chloroperbenzoïque (AmCPB) ou le periodate de sodium.

En se référant maintenant au Tableau B, les composés de formule (I) dans lesquels X représente un radical divalent



, à savoir les composés de formule (Ic), peuvent être également obtenus selon deux voies de synthèse différentes selon que $Y = \text{oxygène}$ ou $Y \neq \text{oxygène}$.

Lorsque $Y = \text{oxygène}$, le produit de départ est un composé
 5 aromatique ou hétéroaromatique de formule (7), qui en présence d'une base telle que l'hydrure de potassium ou de sodium dans un solvant tel que le THF est ensuite couplé avec le trichloroéthylène. Le produit obtenu dichloroéthylénique (8) est ensuite soumis à l'action d'une base lithiée telle que le butyllithium dans le
 10 THF pour conduire au composé oxoacétylénique de formule (9). Ce dernier est alors couplé avec un halogénure d'aryle (10), de préférence un dérivé iodé, en présence d'un catalyseur au palladium pour conduire aux composés de formule (Ic) avec $Y = \text{oxygène}$.

Lorsque $Y \neq \text{oxygène}$, le produit de départ est un composé
 15 acétylénique aromatique de formule (11) qui est transformé en dérivé lithié en présence de butyllithium par exemple dans un solvant tel que le THF. Le dérivé lithié acétylénique (12) qui n'est pas isolé, est alors couplé avec un composé aromatique ou hétéroaromatique de formule (13), la réaction de couplage étant effectuée
 20 dans un solvant tel que le THF. On obtient ainsi par cette voie de synthèse les composés de formule (Ic) avec $Y \neq \text{oxygène}$.

A partir de ces derniers composés de formule (Ic) dans lesquels $Y = S$ ou Se , il est également possible d'obtenir les dérivés oxydés par oxydation à l'aide d'un agent oxydant tel que
 25 l'acide métachloroperbenzoïque (AmCPB) ou le periodate de sodium.

Lorsque dans les composés selon l'invention le radical R_1 représente $-\text{COOH}$, ceux-ci sont préparés en protégeant la fonction acide carboxylique par un groupe protecteur du type alkyle.

Par saponification de la fonction ester en présence d'une
 30 base telle que l'hydroxyde de sodium ou de lithium dans un solvant alcoolique ou dans le THF, on obtient alors les acides libres correspondants.

Lorsque R_1 est $-OH$, les composés peuvent être obtenus à partir de l'acide correspondant par réduction en présence d'hydruure tel que l'hydruure de bore.

Lorsque R_1 est $-CH=O$, les composés peuvent être obtenus
5 par oxydation des alcools correspondants à l'aide d'oxyde de manganèse ou de dichromate de pyridinium.

Lorsque R_1 est $-CON \begin{matrix} \swarrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$ les composés peuvent être obtenus
par transformation de l'acide correspondant en chlorure d'acide
par exemple avec du chlorure de thionyle puis réaction avec l'am-
10 moniaque ou une amine appropriée.

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

Les composés de formule générale (I) présentent une acti-
15 vité 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,
20 1990). Ces tests susmentionnés 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 trans-activation cellulaire à l'aide de récepteurs recombinants RARs selon la méthode B.A. Bernard et al., Biochemical and Biophysical
25 Research Communication, vol. 186, 977-983, 1992.

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
30 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 kérati-

nisation, 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),

5 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le
10 zéma, 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
15 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
20 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,

25 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
30 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
35 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,

5 13) pour traiter toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) pour prévenir ou traiter l'alopecie,

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

10 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
15 rétinoïde, 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 la
20 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, l'acide
25 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 (I)
30 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 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.

5 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'émulsions,
10 de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en
15 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
20 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
25 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
30 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
35 également une application dans le domaine cosmétique, en particu-

lier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photoin-

5 duit ou chronologique.

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

10

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 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 shampoing.

15 20

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.

25

Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants, des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféique ou l'acide kojique ; des émoullients ; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou bien encore l'urée ; des agents antiséborrhéiques ou

30 35

antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels ou 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 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-diphénylimidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène ; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés ; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, 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 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 composés.

EXEMPLES

EXEMPLE 1 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle

5

(a) *4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle*

Dans un tricol, on introduit 21,5 g (0,1 mole) de 4-bromobenzoate de méthyle, 300 ml de triéthylamine et un mélange de 200 mg d'acétate de palladium et de 400 mg de triphénylphosphine. On ajoute ensuite 20 g (0,204 mole) de triméthylsilylacétylène, puis chauffe progressivement à 90°C durant 1 heure et laisse à cette température pendant 5 heures. On refroidit alors le milieu réactionnel, filtre le sel et évapore. On reprend le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique (5 %) et 400 ml d'éther éthylique. On décante la phase étherée, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, par élution avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 23 g (100 %) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

10
15
20

(b) *4-éthynylbenzoate de méthyle*

Dans un tricol, on introduit 38,33 g (226 mmoles) du produit précédemment obtenu dans 300 ml de méthanol. On ajoute ensuite 125 g de carbonate de potassium et le milieu est agité durant 48 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, par élution avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on reprend le résidu dans l'heptane, et recueille, après filtration, 32 g (100 %) du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune paille.

25
30

(c) *4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsufanyléthynyl)benzoate de méthyle*

Une solution de butyllithium 2,5 M dans l'hexane (20 mmoles, 8,1 ml) est ajoutée à une solution de 4-éthynylbenzoate de mé-

35

thyle (3 g, 18,7 mmoles) dans le THF (300 ml) à -78°C. La température est maintenue 45 minutes, puis remontée à -40°C. On ajoute alors à cette température une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disulfure (J. Med. Chem. **1995**, *38*, 3171) (16,5 g, 37,4 mmoles) dans du THF (60 ml). Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 heure à 0°C, puis versé sur un mélange d'éther éthylique et d'une solution saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Après chromatographie sur colonne de silice à l'aide d'un mélange d'heptane-chlorure de méthylène (60/40) on obtient, après évaporation, 1,9 g d'un solide blanc (27 %).

¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,92 (3H, s), 7,25 à 7,31 (2H Ar, m), 7,42 (1H Ar, d, J=2Hz), 7,50 (1H Ar, d, J=7,5Hz), 8,00 (1H Ar, d, J=7,5Hz).

¹³C (CDCl₃) : 32,25 (CH₃), 34,60 (C), 35,02 (C), 35,36 (CH₂), 52,68 (OCH₃), 81,26 (C), 96,96 (C), 124,82 (CH Ar), 125,56 (CH Ar), 128,29 (C Ar), 128,37 (CH Ar), 128,85 (C Ar), 129,88 (C Ar), 130,04 (2 CH Ar), 131,29 (2 CH Ar), 144,66 (C Ar), 146,88 (C Ar), 166,95 (COO).

EXEMPLE 2 : acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyléthynyl)benzoïque

Une solution de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyléthynyl) benzoate de méthyle (590 mg, 1,6 mmoles) et d'hydroxyde de lithium (383 mg, 9,3 mmoles) dans du THF est chauffée à reflux 24 heures. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange Et₂O/eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré, et extrait une fois à l'éther éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est cristallisé dans l'heptane et l'on ob-

tient 440 mg (77 %) d'un solide blanc. PF (point de fusion) = 193,5°C.

RMN δ ppm :

^1H (CDCl_3) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 7,29 à 7,32 (2H Ar, m), 7,42 (1H Ar, d, $J=2\text{Hz}$), 7,53 (1H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,08 (1H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$).

^{13}C (CDCl_3) : 31,44 (CH_3), 33,80 (C), 34,22 (C), 34,54 (CH_2), 81,30 (C), 100,01 (C), 124,06 (CH Ar), 124,81 (CH Ar), 127,59 (CH Ar), 127,94 (C Ar), 128,46 (C Ar), 129,87 (2 CH Ar), 130,49 (2 CH Ar), 143,93 (C Ar), 146,12 (C Ar), 171,06 (COO).

EXEMPLE 3 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-ylsulfonyléthynyl)benzoate de méthyle

Une solution d'acide méta perbenzoïque (700 mg) dans du CHCl_3 (12 ml) est additionnée goutte à goutte, à 0°C sur une solution du produit de l'exemple 1 (500 mg, 1,3 mmol) dans 6 ml de CHCl_3 . Après 1 heure d'agitation, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange heptane-chlorure de méthylène (30/70) on obtient 280 mg d'un solide blanc (52 %).

^1H (CDCl_3) : 1,32 (6H, s), 1,34 (6H, s), 1,73 (4H, s), 3,93 (3H, s), 7,51 (2H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,60 (2H Ar, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,78 (1H Ar, dd, $J_1=8,5\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$), 7,98 à 8,05 (3H Ar, m).

^{13}C (CDCl_3) : 31,63 (CH_3), 31,73 (CH_3), 34,58 (CH_2), 34,64 (CH_2), 34,85 (C), 34,98 (C), 52,52 (CH_3), 87,77 (C), 90,99 (C), 122,61 (C Ar), 124,35 (CH Ar), 125,99 (CH Ar), 128,04 (CH Ar), 129,68 (CH Ar), 132,44 (C Ar), 132,69 (CH Ar), 138,37 (C Ar), 146,89 (C Ar), 152,50 (C Ar), 165,83 (COO).

EXEMPLE 4 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

(a) *5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalèn-2-disélenide*

5 Une solution de tert-butyllithium 1,7 M dans du pentane (37,4 mmol, 22 ml) est additionnée à une solution de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène (4,22 g, 15,8 mmol) dans le THF (100 ml) à -78°C en 10 min. Le mélange est agité à 0°C 30 min. Le sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) est additionné en 2 fois. Le mélange est agité à 0°C 15 min, puis à température ambiante 30 min. Une solution d'HCl 1N (40 ml) est additionnée, puis le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. 10 ml d'éthanol et 50 mg de soude sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes, puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est filtré sur silice (élution heptane) puis cristallisé dans un mélange éthanol / éther. On obtient après filtration 2,9 g (69 %) d'un solide orange.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,65 (4H, s), 7,20 (1H Ar, d, J=8,25 Hz), 7,38 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,25 Hz), 7,51 (1H Ar, d, J=1,9 Hz).

25

(b) *4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle*

Du brome (0,15 ml, 2,9 mmol), est additionné à une solution de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalèn-2-disélenide (1,5 g, 2,8 mmol) dans du THF (3 ml). Le mélange est agité à température ambiante 2 h, puis le solvant est éliminé. De l'iodure de cuivre (2,15 g, 11,3 mmol), du 4-éthynyl-benzoate de méthyle (810 mg, 5 mmol) obtenu selon l'Exemple 1(b), et du DMF (15 ml), sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 3 h puis il est traité par de

35

l'éther éthylique et une solution d'ammoniaque. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le résidu est recristallisé dans de l'heptane et
5 l'on obtient après filtration 1,8 g (75 %) d'une poudre blanche. PF=90-1°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 3,92 (3H, s), 7,29 (1H Ar, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,3 Hz), 7,48 à 7,53 (3H Ar, m), 7,98 (2H Ar, d, J=8,5Hz).
10

EXEMPLE 5 : Acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

15 De l'hydroxyde de lithium (440 mg), est additionné à une solution de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle (740 mg, 1,74 mmol) obtenu à l'exemple 4, dans 15 ml de THF et 2 ml d'un mélange eau / méthanol (1/1). Le milieu réactionnel est chauffé 8 h à reflux. Il est ensuite versé sur un mélange éther éthylique /
20 eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'éther éthylique. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le résidu est recristallisé dans de
25 l'heptane. Après filtration, on obtient 615 mg (86 %) d'une poudre blanche. PF=182°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,69 (4H, s), 7,29 (1H Ar, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,3 Hz), 7,52 à 7,55 (3H Ar, m), 8,07 (2H Ar, d, J=8,5Hz).
30

EXEMPLE 6 : 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

(a) *4-triméthylsilanyléthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle*

5 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4,00 g (14,4 mmoles) de 4-iodo-2-hydroxy-benzoate de méthyle, on obtient 3,07 g (86%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

10 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,06 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 6,76 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,5 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 10,53 (s, 1H).

(b) *4-éthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle*

15 On mélange dans un tricol de 500 ml, 3,07 g (12,4 mmol) de 4-triméthylsilanyléthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle avec 50 ml de THF, et on ajoute, goutte à goutte, 13,7 ml d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1 M / THF). Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante puis est versé dans l'eau et extrait à l'éther éthylique. Après décanta-

20 tion, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

On obtient 2,48 g (100%) d'une poudre beige. PF= 62°C.

25 RMN ¹H (CDCl₃) : 3,21 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H, J = 8,2 / 1,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 10,76 (s, 1H).

(c) *2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle*

30 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,5 g (2,8 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalèn-2-disélénide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,15 ml, 2,9 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (2,15 g ; 11,3 mmol), du 4-éthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle (890 mg ; 5 mmol) dans 10 ml de DMF. Après purification sur colonne de si-

35 lice (dichlorométhane 10 - Heptane 90), on obtient 2,15 g

(97%) du dérivé ester attendu sous forme de solide jaune. PF=70°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28(d,12H) ; 1,69(s,4H) ; 3,95(s,3H) ; 6,94(dd,1H) ; 7,04(d,1H) ; 7,26 à 7,37(m,2H) ; 7,51(d,1H) ; 7,77(d,1H) ; 10,77(s,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 31,8 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,9 ; 2*CH₂/ 52,4 ; CH₃/ 75,1 ; Cq/ 101,6 ; Cq/ 111,9 ; Cq/ 119,7 ; CH/ 121,9 ; CH/ 124,5 ; Cq/ 127,0 ; CH/ 127,8 ; CH/ 128,1 ; CH/ 129,9 ; CH/ 130,4 ; Cq/ 144,7 ; C/ 146,7 ; Cq/ 161,2 ; Cq/ 170,1 ; Cq.

EXEMPLE 7 : Acide 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

Une solution de 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle (1,2 g ; 2,72 mmol) obtenu à l'exemple 6(c) et de la soude (1,5 g ; 37,5 mmol) dans 20 ml de THF est chauffée 24h à reflux. Le mélange réactionnel est, ensuite, versé sur un mélange acétate d'éthyle / eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré, et extrait une fois à l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On obtient 1 g (86%) d'un solide jaune. PF=170°C.

RMN ¹H(DMSO) : 1,28(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 6,95(d,1H) ; 7,03(s,1H) ; 7,25 à 7,37(m,2H) ; 7,51(s,1H) ; 7.83(d,1H).

RMN ¹³C (DMSO) : 31,8 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,9 ; 2*CH₂/ 76,0 ; Cq/ 101,5 ; Cq/ 119,7 ; CH/ 122,1 ; CH/ 124,4 ; Cq/ 127,1 ; CH/ 127,9 ; CH/ 128,2 ; CH/ 130,9 ; CH/ 131,4 ; Cq/ 144,7 ; Cq/ 146,7 ; Cq/ 161,6 ; Cq/ 174,2 ; Cq.

EXEMPLE 8 : 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

(a) *1-iodo-4-méthoxyméthoxy-benzène*

5 A une suspension d'hydrure de sodium 75% (872 mg ; 27,25 mmol) dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 5 g (22,7 mmol) de 4-iodo-phénol. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante puis, 2,59 ml (34,1 mmol) de chlorure de méthoxyméthyle sont additionnés. La solution est agitée 2h puis le milieu est versé dans un mélange acétate d'éthyle / eau. Après
10 décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On obtient 5,74 g (96 %) d'une huile incolore.

15 RMN ¹H(CDCl₃) : 3,45(s,3H) ; 5,13(s,2H) ; 6,80(d, 2H) ; 7,55(d,2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 56,0 ; CH₃/ 84,3 ; Cq/ 94,3 ; CH₂/ 118,4 ; 2*CH/ 138,2 ; 2*CH/ 157,0 ; Cq

20 (b) *1-triméthylsilyléthynyl-4-méthoxyméthoxy-benzène*

Dans un tricol, on introduit 5,74 g (21,7 mmol) de 1-iodo-4-méthoxyméthoxy-benzène, 100 ml de triéthylamine et un mélange de 1,53 g (2,18 mmol) de dichloro-bis-(triphénylphosphine)-palladium et de 831 mg (4,37 mmol) d'iodure de cuivre. On
25 ajoute, ensuite, 6,14 ml (43,5 mmol) de triméthylsilylacétylène et le milieu est agité 48h à température ambiante. Il est, alors, versé dans un mélange eau / acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois à l'eau et, après décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

30

(c) *1-éthynyl-4-méthoxyméthoxy-benzène*

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction du produit obtenu selon l'exemple 8(b) dans 50 ml de méthanol et avec du carbonate de potassium pendant 15h à température ambiante et
35 après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 -

heptane 80), on obtient 840 mg (24%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,00 (s, 1H) ; 3,46 (s, 3H) ; 5,17 (s, 2H) ; 6,97 (d, 2H) ; 7,42 (d, 2H).

5 RMN ^{13}C (CDCl_3) : 56,1 ; CH_3 / 76,1 ; Cq/ 83,5 ; CH/ 94,2 ; CH_2 / 115,4 ; Cq/ 116,1 ; CH/ 133,6 ; CH/ 157,6 ; Cq.

(d) 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène

10 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,3 g (2,44 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène-2-disélenide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,13 ml, 2,5 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,86 g ; 9,8 mmol), du 1-éthynyl-4-méthoxyméthoxy-benzène (713 mg ; 4,4 mmol) dans 10 ml de DMF. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - Heptane 80), on obtient 1,7 g (90%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

15 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,27 (m, 12H) ; 1,67 (s, 4H) ; 3,47 (s, 3H) ; 5,18 (s, 2H) ; 6,98 (dd, 2H) ; 7,01 à 7,51 (m, 5H).

20 RMN ^{13}C (CDCl_3) : 31,8 ; 4* CH_3 / 34,1 ; Cq/ 34,5 ; Cq/ 34,9 ; 2* CH_2 / 56,1 ; CH_3 / 68,3 ; Cq/ 77,5 ; Cq/ 102,0 ; Cq/ 116,1 ; 2*Ch/ 116,7 ; Cq/ 125,3 ; Cq/ 133,3 ; 2*CH/ 144,2 ; Cq/ 146,5 ; Cq/ 157,4 ; Cq.

25 **EXEMPLE 9 :** Acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique

(a) 6-triméthylsilyléthynyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

30 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4 g (14,4 mmol) de 6-iodo-pyridine-3-carboxylate de méthyle, on obtient 3,29 g (92%) du composé attendu, sous la forme d'une poudre beige. PF= 55°C.

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,10 (s, 9H), 1,22 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,23 (q, 3H, $J = 7,1$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,06 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,1$ Hz), 8,97 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

(b) 6-éthynyl-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 6(b), à partir de 3,29 g (13,3 mmol) de 6-triméthylsilyléthynyl-nicotinate d'éthyle, on obtient 1,00 g (43%) du composé attendu, sous forme de paillettes beiges. PF=35°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 3,33 (s, 1H), 4,42 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 8,1 / 2,1 Hz), 9,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

(c) 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,84 g (3,4 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalèn-2-disélenide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,18 ml, 3,49 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (2,64 g ; 13,9 mmol), du 6-éthynyl-nicotinate d'éthyle (1g ; 5,7 mmol) dans 10 ml de DMF. On obtient 1,95 g (78%) du dérivé attendu sous forme d'une huile brune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 à 1,30 (m, 12H) ; 1,40 (t, 3H) ; 1,69 (s, 4H) ; 4,41 (q, 2H) ; 7,12 à 7,59 (m, 4H) ; 8,24 (dd, 1H) ; 9,16 (d, 1H).

(d) Acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 600 mg (1,36 mmol) de 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle dans 30 ml de THF et avec 1 g de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, 200 mg (36%) du composé attendu sous forme d'un solide jaune. PF=128°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,30 (m, 12H) ; 1,68 (s, 4H) ; 7,26 à 7,52 (m, 5H) ; 8,32 (d, 1H) ; 9,26 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 31,8 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,8 ; CH₂/ 34,9 ; CH₂/ 78,6 ; Cq/ 101,4 ; Cq/ 123,6 ; Cq/ 123,8 ; Cq/ 125,8 ; CH/ 127,8 ; CH/ 128,4 ; CH/ 128,5 ; CH/ 137,9 ;

CH/ 145,1 ; Cq/ 146,8 ; Cq/ 147,0 ; Cq/ 151,5 ; CH/ 169,0 ;
Cq.

EXEMPLE 10 : N-(4-hydroxy-phényl)-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzamide

Une solution de 250 mg (0,63 mmol) de l'acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque obtenu à l'exemple 5, de 169 mg (1,25 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 240 mg (1,25 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) et de 82 mg (0,75 mmol) de 4-aminophénol dans 20 ml de THF, est agitée à température ambiante pendant 15h. On ajoute, alors, de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Après agitation et décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont, alors, réunies et lavées avec de l'eau et séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80). On obtient 200 mg (65 %) d'un solide blanc. PF=202°C.

RMN ¹H (DMSO) : 1,23 (s, 6H) ; 1,25 (s, 6H) ; 1,64 (s, 4H) ; 6,72 à 6,76 (d, 2H) ; 7,39 (c, 1H) ; 7,51 à 7,55 (d, 2H) ; 7,59 à 7,61 (d, 2H) ; 7,64 à 7,67 (d, 2H) ; 7,95 à 7,98 (d, 2H) ; 9,28 (s, 1H) ; 10,10 (s, 1H).

EXEMPLE 11 : 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle

(a) 5-triméthylsilyléthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 7 g (26,6 mmol) de 5-iodo-pyridine-2-carboxylate de méthyle, on obtient 4,25 g (68%) du composé attendu sous forme d'une poudre orangée. PF= 45°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,28 (s, 9H), 4,01 (s, 3H), 7,87 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,0$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,77 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz).

5 (b) 5-éthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 6(b), à partir de 2,25 g (9,6 mmol) de 5-triméthylsilyléthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle, on obtient 380 mg (24%) du composé attendu sous forme d'une poudre jaune. PF= 40-5°C.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,40 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 7,93 (dd, 1H, $J = 8,1 / 2,0$ Hz), 8,12 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,83 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz).

15 (c) 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 918 mg (1,73 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélenide dans 2 ml de THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,62 g ; 8,5 mmol), du 5-éthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle (500 mg ; 3,1 mmol) dans 10 ml de DMF. Après trituration dans l'heptane, on obtient 420 mg (32%) du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune. PF= 75°C.

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,28 à 1,29(d,12H) ; 1,69(s,4H) ; 4,02(s,3H) ; 7,27 à 7,37(m,2H) ; 7,54(d,1H) ; 7,84(dd,1H) ; 8,11(d,1H) ; 8,77(s,1H).

30 RMN ^{13}C (CDCl_3) : 31,7 ; 4*CH₃/ 34,2 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,8 ; 2*CH₂/ 53,0 ; CH₃/ 79,2 ; Cq/ 98,3 ; Cq/ 123,9 ; 2*Cq/ 124,5 ; CH/ 127,4 ; CH/ 128,2 ; CH/ 128,3 ; CH/ 138,7 ; CH/ 145,1 ; Cq/ 145,8 ; Cq/ 146,9 ; Cq/ 151,6 ; CH/ 165,2 ; Cq.

EXEMPLE 12 : 2-(4-chloro-phénylsélanylethynyl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 2 g
 5 (5,25 mmol) de bis-(4-chlorophényl)-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,266 ml, 5,15 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (4,11 g ; 21,6 mmol), du 6-éthynyl-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène (2,18 g (10 mmol) (décrit dans la demande EP 0 661 258 A1) dans 20 ml de DMF, et
 10 après purification sur colonne de silice (heptane), on obtient 1,85 g (45%) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.28(s,12H) ; 1.68(s,4H) ; 7.26 à 7.30(m,4H) ; 7.46 à 7.52(m,3H).

15

EXEMPLE 13 : 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanylethynyl)-benzoate de méthyle

(a) 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalène-2-disélenide
 20 De manière analogue à l'exemple 4(a), par réaction de 4,4 g (15,8 mmol) de 2-bromo-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalène), avec 22 ml de tert-butyllithium et du sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) dans 100 ml de THF, on obtient 3,26 g (74%) du dérivé sélénié attendu sous forme d'un solide jaune.
 25 (PF=126°C).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,14 (6H, s), 1,23 (6H, s), 1,61 (4H, s), 2,35 (3H, s), 7,05 (1H Ar, s), 7,55 (1H Ar, s).

(b) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanylethynyl)-benzoate de méthyle
 30

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,5 g (2,75 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphtalèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,15 ml, 2,9 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (2,1 g ; 11,05
 35 mmol), du 4-éthynylbenzoate de méthyle (790 mg ; 4,94 mmol) dans 20 ml de DMF, et après trituration dans l'heptane, on ob-

tient 1,57 g (70%) du dérivé attendu sous forme d'un solide blanc. PF=104°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,29(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,36(s,3H) ; 3,91(s,3H) ; 7,12(s,1H) ; 7,50(d,2H) ; 7,73(s,1H) ; 8,00(d,2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,4 ; CH₃/ 32,3 ; 2*CH₃/ 32,4 ; 2*CH₃/ 34,5 ; Cq/ 34,8 ; Cq/ 35,5 ; 2*CH₂/ 52,7 ; CH₃/ 75,0 ; Cq/ 102,2 ; Cq/ 125,9 ; Cq/ 128,5 ; Cq/ 129,1 ; 2*CH/ 129,8 ; Cq/ 130,1 ; 2*CH/ 131,5 ; 2*CH/ 134,9 ; Cq/ 144,7 ; Cq/ 145,3 ; Cq/ 167,0 ; Cq.

EXEMPLE 14 : Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 1,35 g (3,07 mmol) de 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle dans 20 ml de THF et avec 3 g de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, 1,05 g (80%) du composé attendu sous forme d'un solide blanc. PF=240°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,30(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,35(s,3H) ; 7,13(s,1H) ; 7,50(d,2H) ; 7,71(s,1H) ; 8,00(d,2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,5 ; CH₃/ 31,5 ; 4*CH₃/ 33,6 ; Cq/ 33,9 ; Cq / 34,6 ; 2*CH₂/ 73,6 ; Cq/ 101,6 ; Cq/ 125,0 ; Cq/ 127,1 ; Cq/ 127,9 ; CH/ 128,3 ; CH/ 129,4 ; 2*CH/ 130,5 ; 2*CH/ 133,8 ; Cq/ 143,9 ; 2*Cq/ 144,5 ; Cq/ 167,5 ; Cq.

EXEMPLE 15 : 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,78 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,36 g ; 7,15 mmol), du 4-éthynyl-2-hydroxy-benzoate de méthyle (566 mg ;

3,2 mmol) obtenu selon l'exemple 6(b) dans 10 ml de DMF, et après trituration dans l'heptane, on obtient 715 mg (49%) du dérivé attendu sous forme d'un solide marron. PF=102°C.

5 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,20(s,6H) ; 1,23(s,6H) ; 1,60(s,4H) ; 2,28(s,3H) ; 3,87(s,3H) ; 6,87(dd,1H) ; 6,97(d,1H) ; 7,04(s,1H) ; 7,64(s,1H) ; 7,71(d,1H) ; 10,70(s,1H).

10 RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,7 ; CH₃/ 31,7 ; 4*CH₃/ 33,8 ; Cq/ 34,1 ; Cq/ 34,8 ; 2*CH₂/ 74,9 ; Cq/ 101,4 ; Cq/ 111,7 ; Cq/ 119,4 ; CH/ 121,6 ; CH/ 125,1 ; Cq/ 128,4 ; 2*CH/ 129,7 ; CH/ 130,3 ; Cq/ 134,2 ; Cq/ 144,1 ; Cq/ 144,7 ; Cq/ 161,1 ; Cq/ 169,9 ; Cq.

EXEMPLE 16 : Acide 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

15

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 500 mg (1,1 mmol) de 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle dans 20 ml de THF et avec 500 mg de soude, on obtient 464 mg (99%) du composé attendu sous forme d'un solide marron. PF= 248°C.

20

RMN ¹H (CDCl₃+DMSO) : 0,89(s,6H) ; 0,92(s,6H) ; 1,30(s,4H) ; 1,96(s,3H) ; 6,55(dd,1H) ; 6,60(s,1H) ; 7,31(s,1H) ; 7,43(d,1H) ; 10,96(sb,1H).

25 RMN ¹³C (CDCl₃+DMSO) : 20,6 ; CH₃/ 31,6 ; 4*CH₃/ 34,0 ; Cq/ 34,6 ; Cq/ 34,7 ; 2*CH₂/ 74,1 ; Cq/ 101,6 ; Cq/ 112,5 ; Cq/ 118,9 ; CH/ 121,3 ; CH/ 125,0 ; Cq/ 128,0 ; CH/ 128,3 ; CH/ 129,6 ; Cq/ 130,4 ; CH/ 133,9 ; Cq/ 144,0 ; Cq/ 144,5 ; Cq/ 161,4 ; Cq/ 171,9 ; Cq.

30 **EXEMPLE 17 : 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle**

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,78 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,092 ml,

35

1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,36 g ; 7,15 mmol), du 6-éthynyl-nicotinate d'éthyle (463 mg ; 2,64 mmol) dans 10 ml de DMF, on obtient 1,06 g (88%) du dérivé attendu sous forme d'un solide marron. PF=95°C.

5 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,20(s,6H) ; 1,24(s,6H) ; 1,34(t,3H) ; 1,61(s,3H) ; 4,33(q,2H) ; 7,07(s,1H) ; 7,38(d,1H) ; 7,67(s,1H) ; 8,17(dd,1H) ; 9,08(d,1H).

10 RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 ; CH₃/ 20,9 ; CH₃/ 31,5 ; 4*CH₃/ 33,7 ; Cq/ 34,0 ; Cq/ 34,6 ; 2*CH₂/ 61,2 ; CH₂/ 77,2 ; Cq/ 101,2 ; Cq/ 124,2 ; Cq/ 124,3 ; Cq/ 125,2 ; CH/ 128,4 ; CH/ 129,4 ; CH/ 134,8 ; Cq/ 136,8 ; Cq/ 144,0 ; Cq/ 145,1 ; Cq/ 146,3 ; Cq/ 150,8 ; CH/ 164,5 ; Cq.

15 **EXEMPLE 18 : Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique**

20 De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 800 mg (1,73 mmol) de 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle dans 20 ml de THF et avec 800 mg de soude, on obtient, après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle), 135 mg (19%) du composé attendu sous forme d'un solide jaune. PF=185°C.

25 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27(s,6H) ; 1,31(s,6H) ; 1,68(s,4H) ; 2,40(s,3H) ; 7,15(s,1H) ; 7,26(s,1H) ; 7,49(d,1H) ; 7,74(s,1H) ; 8,32(d,1H) ; 9,25(s,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,7 ; CH₃/ 32,2 ; 4*CH₃/ 34,5 ; Cq/ 34,7 ; Cq/ 35,3 ; 2*CH₂/ 78,9 ; Cq/ 101,7 ; Cq/ 124,0 ; Cq/ 124,9 ; Cq/ 126,1 ; CH/ 129,1 ; CH/ 130,2 ; CH/ 135,6 ; Cq/ 138,2 ; CH/ 144,8 ; Cq/ 145,9 ; Cq/ 147,6 ; Cq/ 152,0 ; CH/ 169,5 ; Cq.

EXEMPLE 19 : N-(4-hydroxy-phényl)-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide

- 5 De manière analogue à l'exemple 10, par réaction de 300 mg (0,72 mmol) de l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique avec 194 mg (1,45 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 300 mg (1,45 mmol) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 95 mg (0,87 mmol) de 4-aminophénol dans 20 ml de THF. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), on obtient 20 mg (6%) d'un solide jaune. PF= 172°C.
- 10 RMN ¹H (DMSO) : 1,17 à 1,19(m,12H) ; 1,56(s,4H) ; 2,27(s,3H) ; 6,68(d,2H) ; 7,21(s,1H) ; 7,46(d,2H) ; 7,58(d,1H) ; 7,64(s,1H) ; 8,22(dd,1H) ; 8,99(s,1H) 9,30(s,1H) ; 10,2(s,1H).
- 15 RMN ¹³C (DMSO) : 31,6 ; 4*CH₃/ 33,5 ; CH₂/ 33,8 ; CH₂/ 34,0 ; Cq/ 34,5, Cq/ 47,6 ; CH₃/ 74,9 ; Cq/ 102,0 ; Cq/ 115,2 ; 2*CH/ 122,3 ; 2*CH/ 124,4 ; Cq/ 125,9 ; CH/ 128,7 ; CH/ 128,9 ; CH/ 130,4 ; Cq/ 134,8 ; Cq/ 136,1 ; CH/ 144,0 ; Cq/ 144,1 ; Cq/ 145,1 ; Cq/ 149,3 ; Cq/ 154,1 ; Cq/ 156,8 ; Cq.
- 20

EXEMPLE 20 : N-butyl-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide

- 25 De manière analogue à l'exemple 10, on fait réagir 300 mg (0,72 mmol) de l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique avec 194 mg (1,45 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 300 mg (1,45 mmol) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 63,5 mg (0,87 mmol) de butylamine dans 20 ml de THF. Après purification sur colonne de silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), on obtient 60 mg (17%) d'un solide jaune. PF= 172°C.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,97(t,3H) ; 1,27 à 1,37(m,12H) ; 1,37 à 1,46(m,4H) ; 1,68(s,4H) ; 2,39(s,3H) ; 3,47(q,2H) ;

6,13(m,1H) ; 7,14(s,1H) ; 7,46(d,1H) ; 7,74;(s,1H) ;
8,07(dd,1H) ; 8,87(s,1H) .

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,8 ; CH₃/ 20,2 ; CH₂/ 21,2 ; CH₃/ 31,7 ;
4*CH₃/ 34,0 ; Cq/ 34,3 ; Cq/ 35,0 ; 2*CH₂/ 40,0 ; CH₂/ 76,2 ;
5 Cq/ 101,2 ; Cq/ 124,7 ; Cq/ 126,0 ; CH/ 128,7 ; CH/ 129,7 ;
CH/ ; CH/ 35,1 ; Cq/ 135,3 ; CH/ 144,3 ; Cq/ 145,4 ; Cq/
145,5 ; Cq/ ; Cq.

10 **EXEMPLE 21** : Morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-
tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridin-3-
yl]-méthanone

De manière analogue à l'exemple 10, on fait réagir 300 mg
(0,72 mmol) de l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-
15 tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique avec 194
mg (1,45 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 300 mg (1,45 mmol)
de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et 75,7 mg (0,87 mmol) de mor-
pholine dans 20 ml de THF. Après purification sur colonne de
silice (acétate d'éthyle 20 - heptane 80), on obtient 60 mg
20 (17%) d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,32(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,39(s,3H) ;
3,81(sbr,8H) ; 7,13(s,1H) ; 7,45(d,1H) ; 7,71 à 7,75(m,2H) ;
8,61(d,1H) .

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,2 ; CH₃/ 31,8 ; 4*CH₃/ 34,1 ; Cq/ 34,3 ;
25 Cq/ 35,0 ; 2*CH₂/ 66,8 ; 4*CH₂/ 75,5 ; Cq/ 101,1 ; Cq/ 124,7 ;
Cq/ 126,0 ; CH/ 128,7 ; CH/ 129,4 ; Cq/ 129,7 ; CH/ 135,1 ;
Cq/ 135,5 ; CH/ 144,3 ; Cq/ 144,5 ; Cq/ 145,4 ; Cq/ 148,3 ;
CH/ 167,4 ; Cq

30 **EXEMPLE 22** : 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate
de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 945 mg
35 (1,68 mmol) de 5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthylnaphta-

lèn-2-disélenide dans 5 ml de THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,32 g ; 6,95 mmol), du 5-éthynyl-pyridine-2-carboxylate de méthyle (500 mg; 3,1 mmol) dans 10 ml de DMF, après trituration dans l'heptane, on obtient 1 g (73%) du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune. PF= 52°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 à 1,29(m,12H) ; 1,68(s,4H) ; 2,37(s,3H) ; 4,02(s,3H) ; 7,14(s,1H) ; 7,71(s,1H) ; 7,85(dd,1H) ; 8,02(s,1H) ; 8,11(d,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,7 ; CH₃/ 31,5 ; 2*CH₃/ 31,6 ; 2*CH₃/ 33,7 ; Cq/ 34,0 ; Cq/ 34,6 ; 2*CH₂/ 52,7 ; CH₃/ 78,9 ; Cq/ 98,1 ; Cq/ 123,7 ; Cq/ 124,2 ; CH/ 124,5 ; Cq/ 128,4 ; CH/ 128,5 ; CH/ 134,3 ; Cq/ 138,3 ; CH/ 144,0 ; Cq/ 144,9 ; Cq/ 145,5 ; Cq/ 151,2 ; CH/ 162,2 ; Cq.

EXEMPLE 23 : Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylique

De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 800 mg (1,73 mmol) de 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle dans 20 ml de THF et avec 2 g de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, 580 mg (75%) du composé attendu sous forme d'un solide blanc. PF=164°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28(s,6H) ; 1,30(s,6H) ; 1,69(s,4H) ; 2,39(s,3H) ; 7,16(s,1H) ; 7,69(s,1H) ; 7,93(d,1H) ; 8,17(dbr,1H) ; 8,66(sbr,1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 21,2 ; CH₃/ 31,8 ; 2*CH₃/ 3,9 ; 2*CH₃/ 34,1 ; Cq/ 34,3 ; Cq/ 34,9 ; 2*CH₂/ 124,6 ; Cq/ 128,8 ; CH/ 129,3 ; CH/ 134,9 ; Cq/ 139,8 ; CH/ 144,4 ; 2*Cq/ 145,5 ; 2*Cq.

EXEMPLE 24 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-méthanol

Une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le to-
 5 luène (4 ml, 4 mmol) est additionnée à 0°C, goutte à goutte à
 une solution de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl -5,6,7,8-tétrahydro-
 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle obtenu se-
 lon l'exemple 4 (750 mg, 1,8 mmol) dans du toluène (20 ml).
 La solution est agitée 4h à 0°C, puis traité par une solution
 10 de tartrate double de sodium et potassium filtrée et reprise
 dans un mélange d'éther éthylique et d'eau. La phase organi-
 que est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et
 concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. On ob-
 tient 418 mg (60 %) d'une huile incolore.

15 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,26 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,76 (s, 4H),
 4,67 (s, 2H), 7,24 à 7,37 (m, 4H), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz),
 7,52 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

EXEMPLE 25 : 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 1(c), par réaction de 234 mg
 (1,1 mmol) de 6-éthynyl-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahy-
 25 dronaphtalène dans 5 ml de THF, avec du butyllithium 2,5 M
 (0,4 ml, 1 mmol) et du 2,2'-dithiobis(benzoate de méthyle)
 (267 mg ; 0,8 mmol), on obtient, après purification sur co-
 lonne de silice (dichloromethane 30 - heptane 70), le dérivé
 attendu sous forme d'un solide blanc.

30 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,69 (4H, s),
 3,91 (3H, s), 7,30 (2H Ar, s), 7,49 à 7,54 (3H Ar, m), 8,0 (2H
 Ar, d, J=6,9Hz).

EXEMPLE 26 : 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol

(a) Acétate de 4-triméthylsilyléthynyl-phényle

5 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir de 4,63 g (17,7 mmol) d'acétate de 4-iodophényle, on obtient 3,72 g (90%) du composé attendu sous forme d'une poudre jaune. PF= 45°C.

RMN¹H/CDC13 : 0,05(s ; 9H) ; 2,10(s,3H) ; 6,84(dt,2H) ; 7,28(dt,2H).

10 RMN ¹³C/CDC13 : 0,00 ; 2*CH3/ 21,2 ; CH3/ 94,4 ; Cq/ 104,3 ; Cq/ 120,9 ; Cq/ 121,2 ; 2*CH/ 133,2 ; 2*CH/ 150,7 ; Cq/ 169,1 ; Cq.

(b) Acétate de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényle

15 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1,39 g (2,4 mmol) de 5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-disélénide dans le THF, avec du brome (0,22 ml, 4,3 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (1,82 g, 9,6 mmol) et de l'acétate de 4-triméthylsilyléthynyl-phényl ester
20 (1 g ; 4,3 mmol) dans le DMF à 80°C pendant 15h, après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient 220 mg (16%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

25 RMN¹H/CDC13 : 1,19(d,12H) ; 1,59(s,4H) ; 2,22(s,3H) ; 2,26(s,3H) ; 6,97 à 7,02(m,3H) ; 7,39 à 7,42(dd,2H) ; 7,65(s,1H).

30 RMN ¹³C/CDC13 : 19,2 ; CH3/ 19,5 ; CH3/ 30,3 ; 4*CH3/ 32,4 ; Cq/ 32,7 ; Cq/ 33,4 ; CH2/ 33,5 ; CH2/ 68,7 ; Cq/ 99,9 ; Cq/ 119,5 ; Cq/ 120,1 ; 2*CH/ 124,2 ; Cq/ 126,7 ; CH/ 126,9 ; CH/ 131,0 ; 2*CH/ 133,0 ; Cq/ 142,5 ; Cq/ 143,5 ; Cq/ 138,0 ; Cq/ 167,5 ; Cq.

(c) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol

Un mélange d'acétate de 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényle (500 mg, 1,1 mmol) de carbonate de potassium (160 mg, 1,1 mmol) dans le méthanol (20 ml) est agité 24 h à température ambiante puis est traité par de l'éther éthylique et de l'eau. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié sur colonne de silice (Acétate d'éthyle 20 - heptane 80). On obtient 300 mg (66%) d'une huile claire.

RMN¹H/CDC13 : 1,25 à 11,27(m,12H) ; 1,66(s,4H) ; 2,35(s,3H) ; 6,77(d,2H) ; 7,09(s,1H) ; 7,38(dd,2H) ; 7,73(s,1H).

RMN 13C/CDC13 : 20,3 ; CH3/ 31,4 ; 4*CH3/ 33,6 ; 2*Cq/ 34,6 ; 2*CH2/ 67,2 ; Cq/ 103,7 ; Cq/ 115,3 ; Cq/ 115,6 ; 2*CH/ 127,7 ; Cq/ 128,5 ; 2*CH/ 133,0 ; 2*CH/ 133,6 ; Cq/ 143,6 ; Cq/ 143,9 ; Cq/ 156,0 ; Cq.

20 **EXEMPLE 27** : 4-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,5 mmol) de 4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-disélenide dans le THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre et du 4-triméthylsilyléthynylbenzoate d'éthyle (644 mg ; 2,8 mmol) dans le DMF à 80°C pendant 15h. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient 220 mg (16%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN¹H/CDC13 : 1,29(s,6H) ; 1,37 à 1,43(m,9H) ; 1,65(q,4H) ; 4,39(q,2H) ; 5,72(s,1H) ; 7,26(s,1H) ; 7,43(s,1H) ; 7,55(d,2H) ; 8,03(d,2H).

EXEMPLE 28 : 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle

5 De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 1 g (1,5 mmol) de 4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-disélenide dans le THF, avec du brome (0,092 ml, 1,78 mmol) on additionne de l'iodure de cuivre et du 4-triméthylsilyléthynylbenzoate d'éthyle (644 mg ; 2,8 mmol) dans le DMF à 80°C pendant 15h. Après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient 420 mg (31%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

15 RMN¹H/CDC13 : 1,17(q,6H) ; 1,31(m,9H) ; 1,49 à 1,57(m,4H) ; 3,38(s,3H) ; 4,25(q,2H) ; 5,10(s,2H) ; 7,08(d,1H) ; 7,14(d,1H) ; 7,41(d,2H) ; 7,88(d,2H).

EXEMPLE 29 : Acide 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque

20 De manière analogue à l'exemple 7, par réaction de 300 mg de 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle ester dans 30 ml de THF et avec 500 mg de soude, on obtient, après trituration dans l'heptane, le composé attendu sous forme d'un solide blanc.

25 RMN¹H/CDC13 : 1,28 (s,6H) ; 1,39 (s,6H) ; 1,66 (m, 2H) ; 3,51 (s, 3H) ; 5,23 (s, 2H) ; 7,19 (d, 1H, J=1,8 Hz) ; 7,25 (d, 1H, J=1,8 Hz) ; 7,56 (d,2H, J=8,5 Hz) ; 8,06 (d,2H, J=8,5Hz).

EXEMPLE 30 : [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-carbaldéhyde

35 Un mélange de [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyl éthynyl)-phényl]-méthanol obtenu à

l'exemple 24 (280 mg, 0,7 mmol) et de dichromate de pyridinium (526 mg, 1,4 mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est agité à température ambiante 4h. Après filtration sur silice et concentration à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C, on obtient 173 mg (63%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,28 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,70 (s, 4H), 4,67 (s, 2H), 7,23 (1H Ar, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,29 (1H Ar, dd, $J=1,9\text{ Hz}$, $J = 8,3\text{ Hz}$), 7,52 à 7,59 (3H Ar, m), 7,84 (1H Ar, d, $J=6,7\text{ Hz}$), 9,99 (.H, s).

EXEMPLE 31 : 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

15 (a) 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-énylthio)benzène

Dans un tricol, on introduit 19,30 g (102,0 mmoles) de 2-bromothiophénol, 160 ml de DMF et 15,50 g (112,0 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute goutte à goutte 13 ml (112,0 mmoles) de 1-bromo-3-méthyl-2-butène et agite à la température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 26,00 g (99%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

25 ^1H NMR (CDCl_3) d 1,65 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,56 (d, 2H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 5,32 (td, 1H, $J = 7,7 / 1,4\text{ Hz}$), 6,96 à 7,06 (m, 1H), 7,22 à 7,26 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$).

(b) 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane

30 Dans un tricol, on introduit 26,00 g (102,0 mmoles) de 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-énylthio)benzène, 180 ml de toluène et 23,20 g (122,0 mmoles) 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

35

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 20,00 g (76%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 6H), 1,94 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz).

10 (c) 4,4-diméthyl-thiochroman-8-disélenide

Un cristal d'iode, du magnésium (208 mg, 8,56 mmol) et quelques gouttes d'une solution de 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane (2g, 7,78 mmol) dans l'éther éthylique (15ml) sont chauffés jusqu'à l'amorçage de l'organomagnésien. Le reste de la solution est alors additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est chauffé 2h, puis le sélénium (615 mg, 7,78 mmol) est additionné à température ambiante. L'agitation est poursuivie 30 mn puis, une solution d'HCl 1N est additionnée. Le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. De l'éthanol et de l'hydroxyde de sodium sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes, puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80).

On obtient 300 mg (15%) d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,33 (6H, s), 1,96 (2H, m), 3,09 (2H, m), 6,93 (1H Ar, t, $J=7,8$ Hz), 7,26 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz), 7,47 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz).

(d) 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 4(b), après réaction de 300 mg (1,9 mmol) de 4,4-diméthyl-thiochroman-8-disélenide dans 2 ml

de THF, avec du brome (0,117 ml, 2,2 mmol), on additionne de l'iodure de cuivre (780 mg), du 4-éthynyl-benzoate de méthyle (562 mg ; 3,5 mmol) dans 20 ml de DMF, et après purification sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80), on obtient le dérivé attendu sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,35 (6H, s), 1,97 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,93 (3H, s), 7,07 (1H Ar, t, $J=7,8$ Hz), 7,31 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz), 7,55 (2H Ar, d, $J=8,5$ Hz), 7,59 (1H Ar, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,3$ Hz), 8,00 (2H Ar, d, $J=8,5$ Hz).

EXEMPLE 32 : Acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction du 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle dans le THF, on obtient, après cristallisation dans l'heptane, le dérivé attendu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,28 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,70 (4H, s), 7,30 (2H Ar, s), 7,43 à 7,50 (3H Ar, t), 7,99 (2H Ar, d, $J=7,5\text{Hz}$).

EXEMPLES DE FORMULATION

EXEMPLE 1 :

On décrit ci-après diverses formulations pharmaceutiques et cosmétiques à base des composés selon l'invention.

A - VOIE ORALE

(a) Comprimé de 0,2 g

- Composé de l'exemple 1	10,001 g
- Amidon.....	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice.....	0,020 g

- Lactose..... 0,030 g
- Talc 0,010 g
- Stéarate de magnésium..... 0,005 g

5 Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
4, 6, 11, 13 ou 15.

(b) *Suspension buvable en ampoules de 5 ml*

- 10 - Composé de l'exemple 3 20,001 g
- Glycérine 0,500 g
- Sorbitol à 70 % 0,500 g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,040 g
- Arôme qs
- 15 - Eau purifiée q.s.p. 5 ml

(c) *Comprimé de 0,8 g*

- Composé de l'exemple 2 0,500 g
- Amidon prégélatinisé 0,100 g
- 20 - Cellulose microcristalline 0,115 g
- Lactose 0,075 g
- Stéarate de magnésium 0,010 g

25 Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
6, 11, 14 ou 28.

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

- 30 - Composé de l'exemple 3 0,200 g
- 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
- 35 - Eau purifiée q.s.p. 10 ml

- 46 -

B - VOIE TOPIQUE*(a) Onguent*

- 5 - Composé de l'exemple 2 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

(b) Onguent

- 10 - Composé de l'exemple 1 0,300 g
- Vaseline* blanche codex 100 g

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

- 15 - Composé de l'exemple 1 0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs,
 de cires et d'huiles ("Eucérine anhydre"
 vendu par BDF) 39,900 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- 20 - Eau déminéralisée stérile q.s.p. 100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
4, 16, 22, 27 ou 32.

25

(d) Lotion

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

30

(e) Onguent hydrophobe

- Composé de l'exemple 1 0,300 g
- Myristate d'isopropyle 36,400 g
- Huile de silicone ("Rhodorsil*" 47V300"
35 vendu par Rhône-Poulenc) 36,400 g

* marques de commerce.

- 47 -

- Cire d'abeille 13,600 g
- Huile de silicone ("Abil*300.000 cst"
vendu par Goldschmidt) 100 g

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

- Composé de l'exemple 2 1,000 g
- Alcool cétylique 4,000 g
- Monostéarate de glycérol 2,500 g
- Stéarate de PEG 502,500 g
- 10 - Beurre de karité 9,200 g
- Propylène glyco 12,000 g
- p-hydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- p-hydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile 100 g

15

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être
remplacé par la même quantité d'un composé des exemples
5, 9, 12, 19, 24 et 32.

* marque de commerce

20

TEST D'ACTIVITE

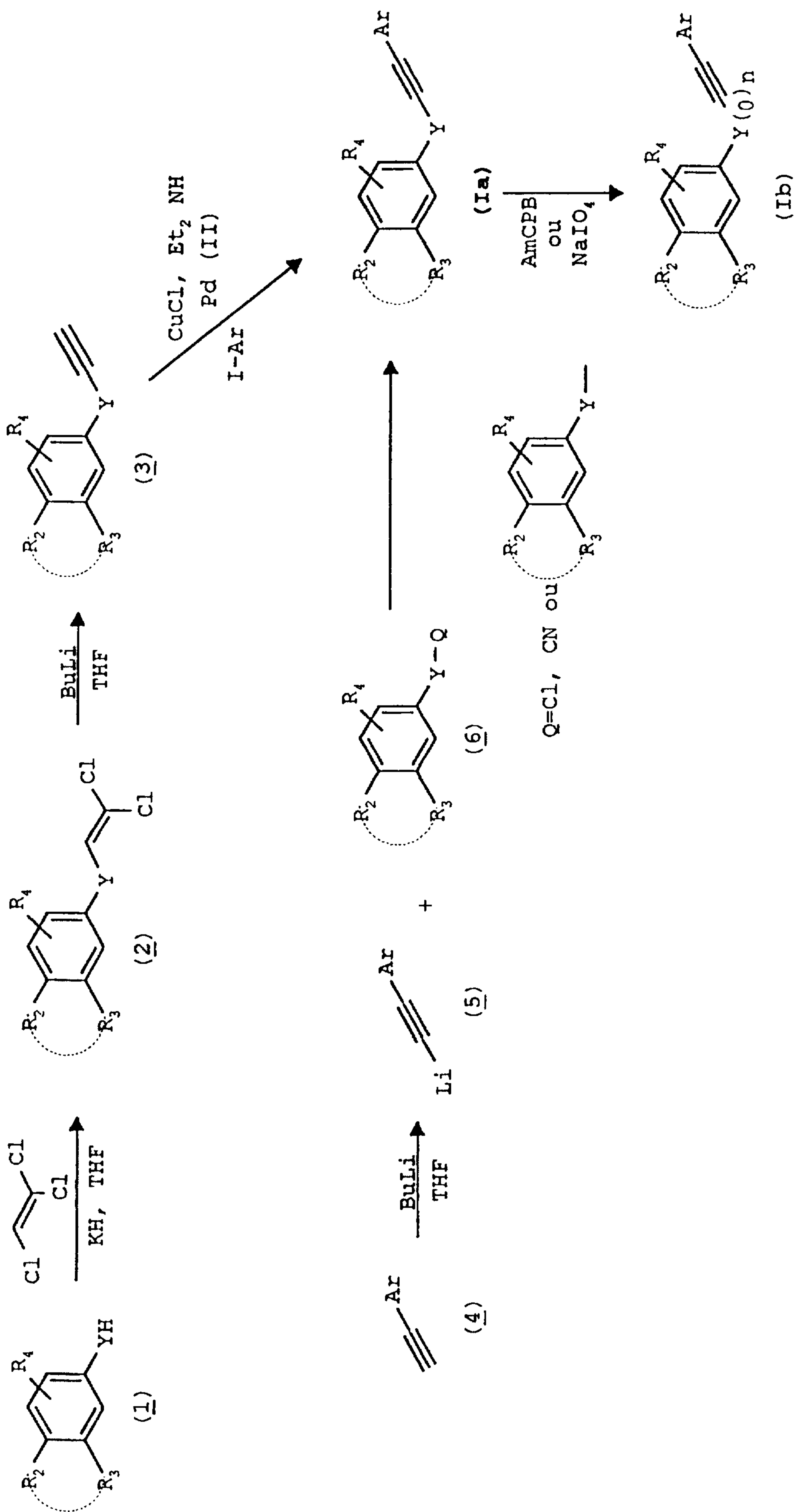
Résultats de tests de différenciation des cellules (F9)
5 de tératocarcinome embryonnaire de souris pour identifier des molécules agonistes RARs tels que décrits dans Skin Pharmacol. 3, p.256-267, 1990.

Après traitement par les composés des exemples cités dans le tableau suivant, les cellules F9 de tératocarcinome embryonnaire
10 de souris se différencient en cellules endodermiques. Cette différenciation est caractérisée par la sécrétion dans le milieu de culture de l'activateur du plasminogène.

L'activité du produit est exprimée par la valeur d'AC₅₀ représentant la concentration du produit testé qui produit la moitié
15 tié de la quantité maximale d'activateur de plasminogène sécrété.

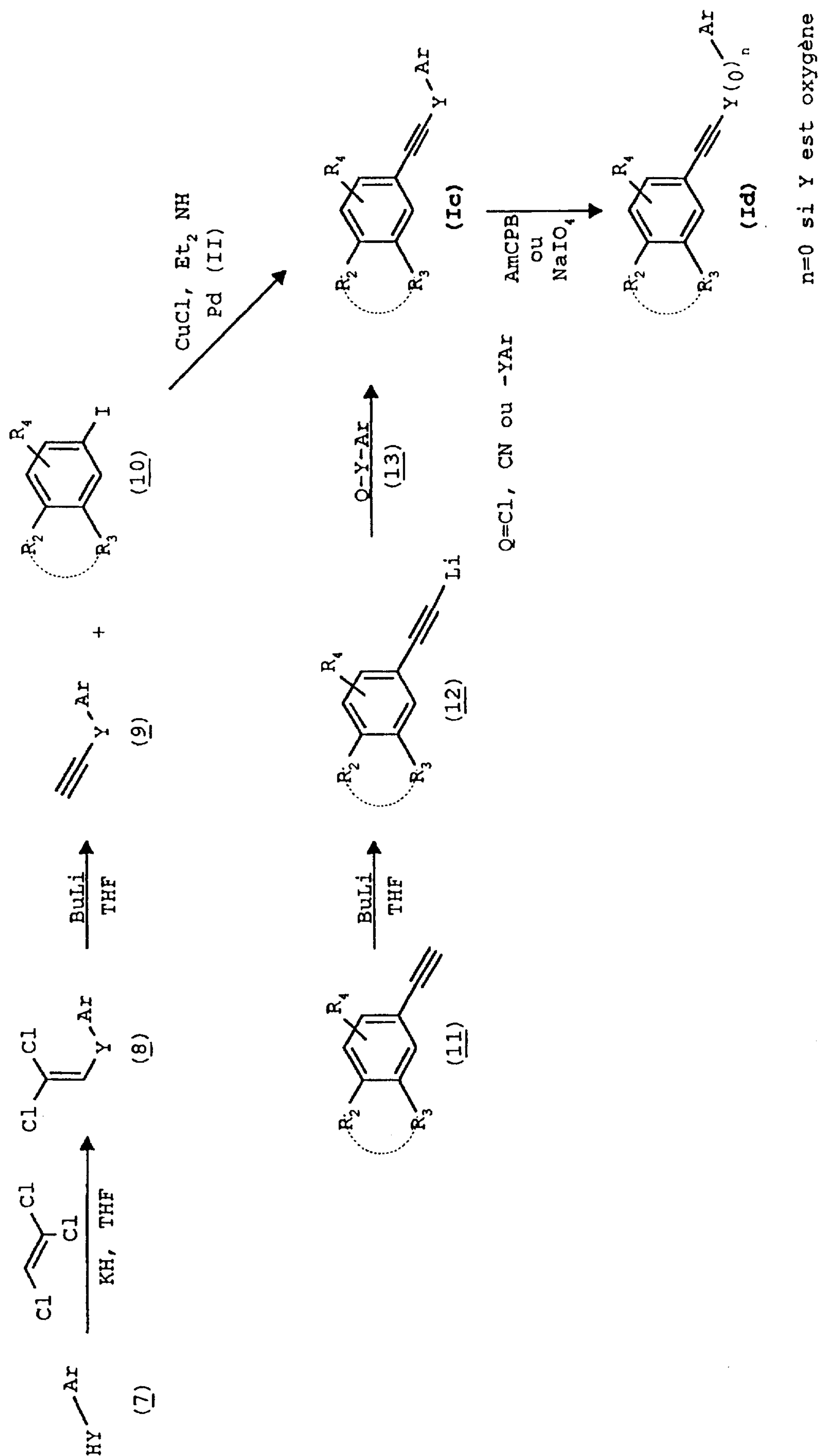
Exemples	F9 AC ₅₀ (nM)
Composé 1	20
Composé 2	1
Composé 4	4
Composé 5	21
Composé 16	33
Composé 18	34

Ces résultats indiquent que les composés des exemples 1,
20 2, 4, 5, 16 et 18 sont des composés agonistes RARs.

TABLEAU A

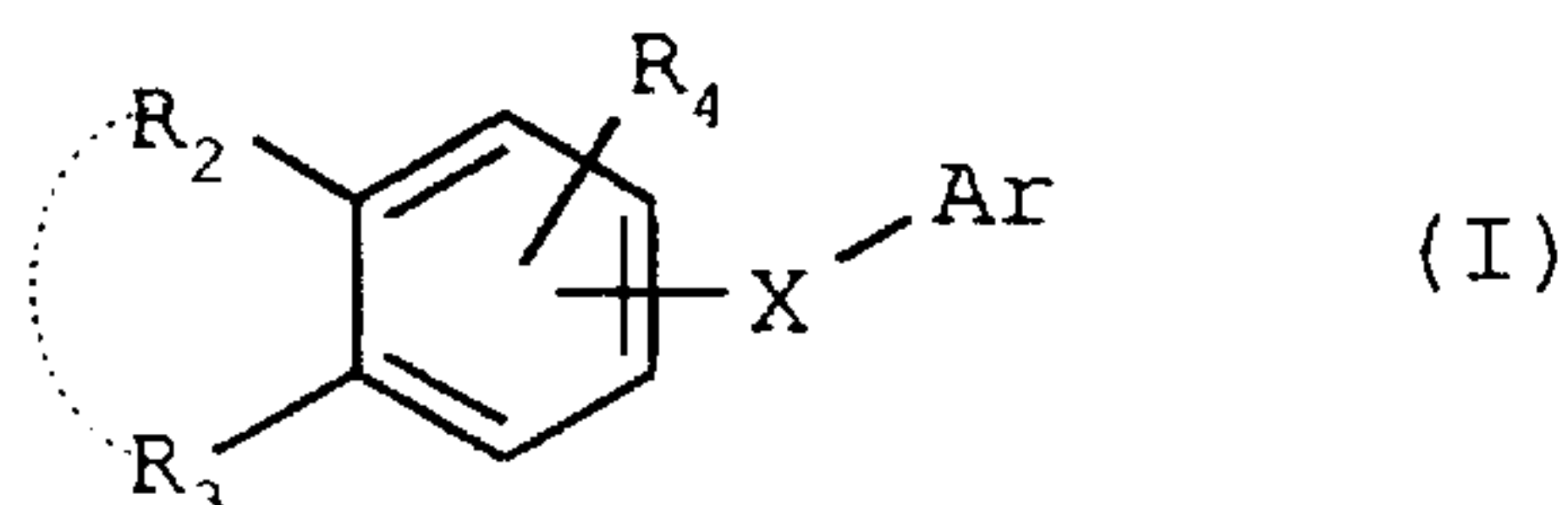
n=0 si Y est oxygène

TABLEAU B



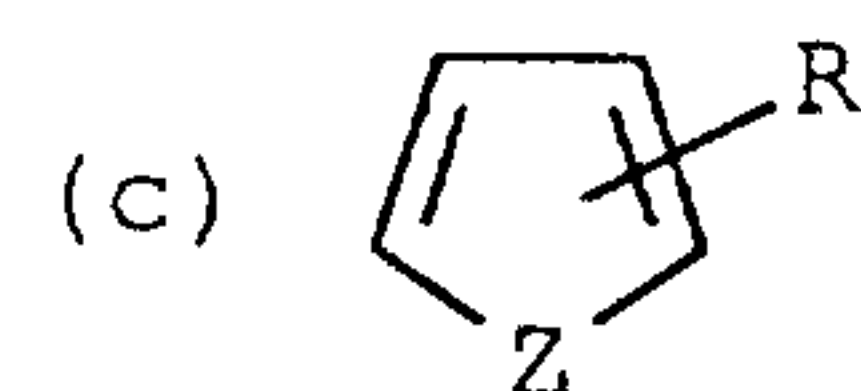
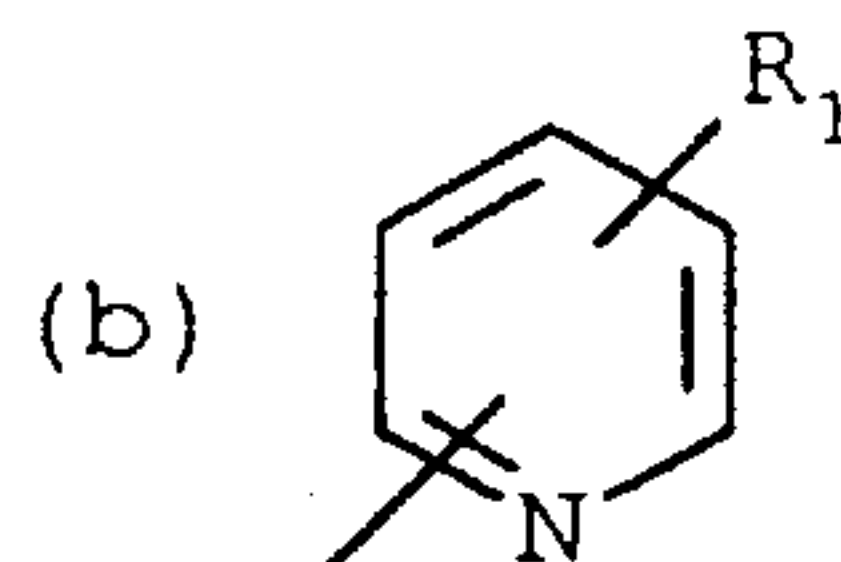
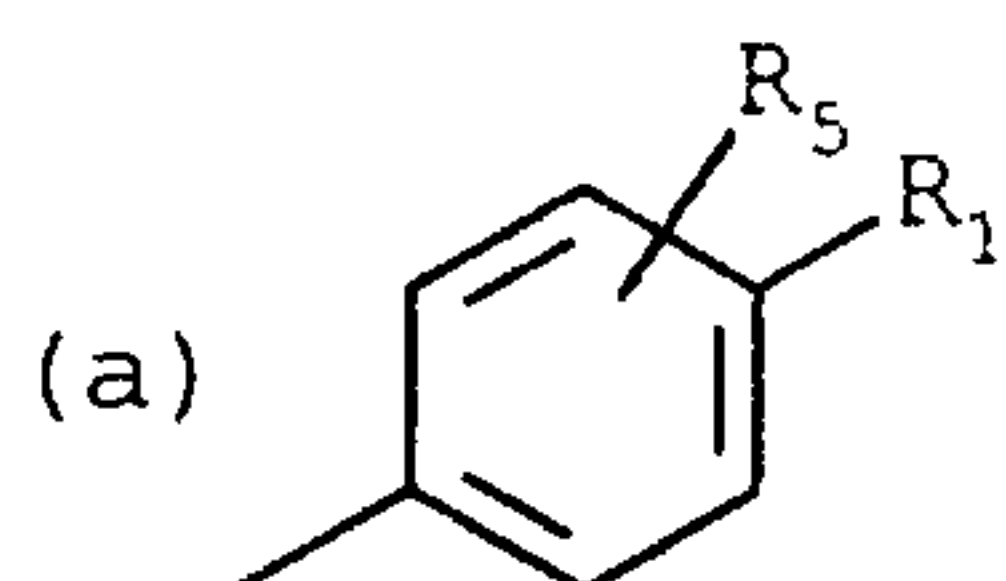
REVENDICATIONS

1. Composés bi-aromatiques reliés par une liaison hétéroéthynylène, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

Ar représente un radical choisi parmi les formules (a) à (c) suivantes :



10

Z étant O ou S, ou N-R₆,

R₁ représente un atome d'halogène, -CH₃, -CH₂-OR₇, -OR₇, -COR₈, ou un radical polyéther,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, cycloalkyle en C₃-C₁₂, -OR₇ ou -SR₇, l'un au moins de R₂ et R₃ étant alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, ou cycloalkyle en C₃-C₁₀, 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 hétéroatome choisi parmi O ou S,

R₄ et R₅ représentent H, un atome d'halogène, alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₂₀, -OR₇, ou un radical polyéther,

R₆ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀ ou -OCOR₉,

R₇ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀ ou -COR₉,

R₈ représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀, -OR₁₀ ou

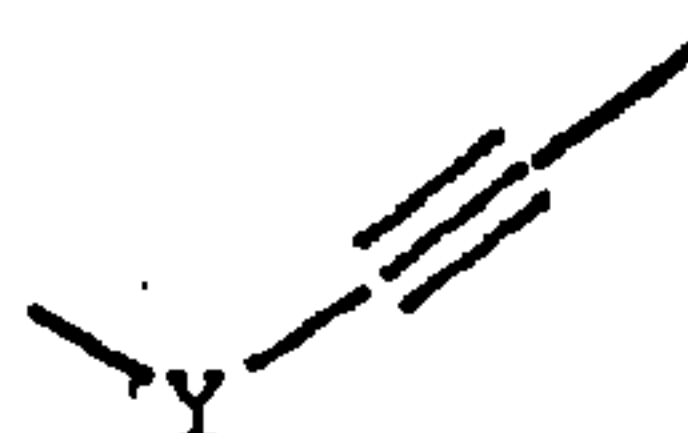
R₉ représente alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₀,

R_{10} représente H, alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_{20} , mono- ou polyhydroxyalkyle, allyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué ou un reste de sucre,

r' et r'' , identiques ou différents, représentent H, alkyle en C_1-C_{10} , mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle éventuellement substitué, un reste d'acide aminé ou de peptide, ou pris ensemble avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

X représente un radical divalent qui de droite à gauche ou inversement a pour formule :

10



dans laquelle :

Y représente O, $S(O)_n$ ou $Se(O)_{n'}$,

n et n' étant 0, 1 ou 2,

sous réserve que lorsque Ar représente (a), que R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène, et que R_2 et R_3 représentent, pour l'un groupe méthyle en para et pour l'autre un atome d'hydrogène, alors R_1 ne peut représenter un groupement méthyle, méthoxy; ni un atome de chlore ou de brome,

les sels des composés de formule (I) lorsque R_1 représente une fonction acide carboxylique ainsi que les isomères optiques desdits composés de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme d'un sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, d'un sel de zinc ou d'un sel d'une amine organique.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que le radical alkyle en C_1-C_{10} est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, 2-éthyl-hexyle et octyle.

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

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle en C₃-C₁₂ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 1-méthylcyclohexyle ou 1-adamantyle.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que le radical polyéther est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy et méthoxyéthoxyméthoxy.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que le radical monohydroxyalkyle est choisi dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle et 3-hydroxypropyle.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés 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.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle et une fonction nitro.

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

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés 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.

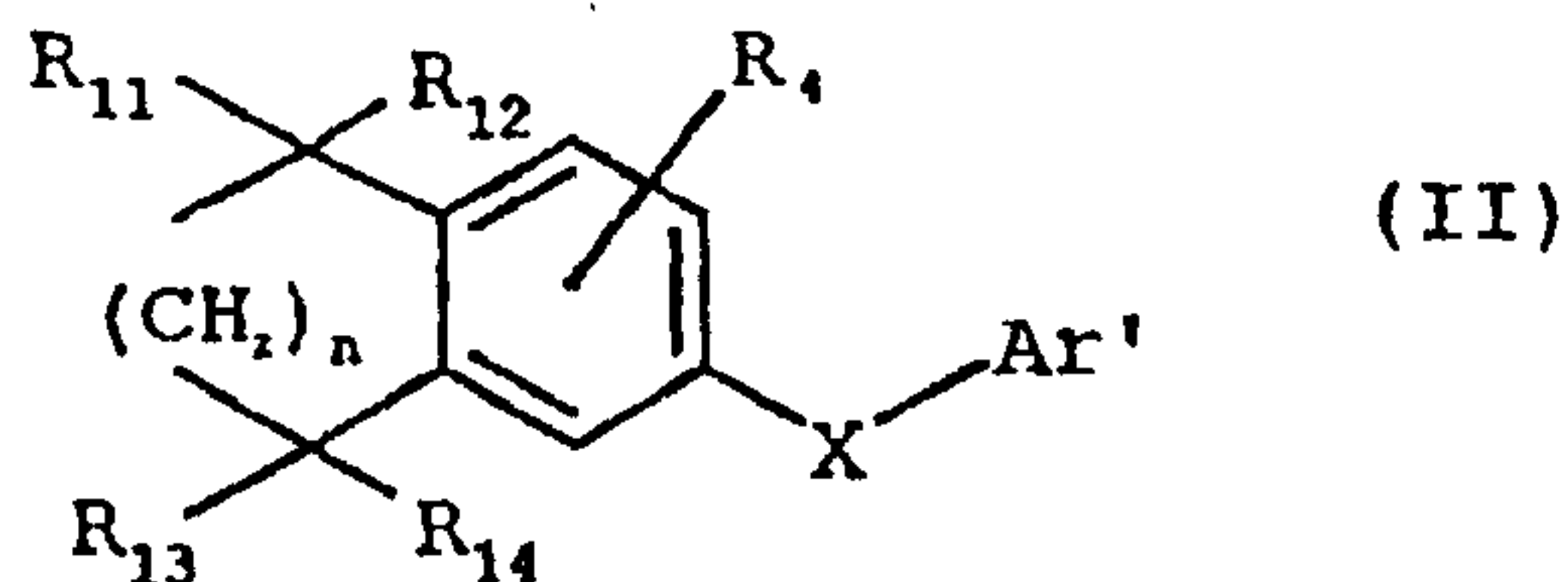
12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisés en ce que le reste d'acide aminé est choisi dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine et de l'acide aspartique.

- 54 -

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que le radical hétérocyclique est choisi dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino et pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un alkyle en C₁-C₆ ou un mono- ou polyhydroxyalkyle.

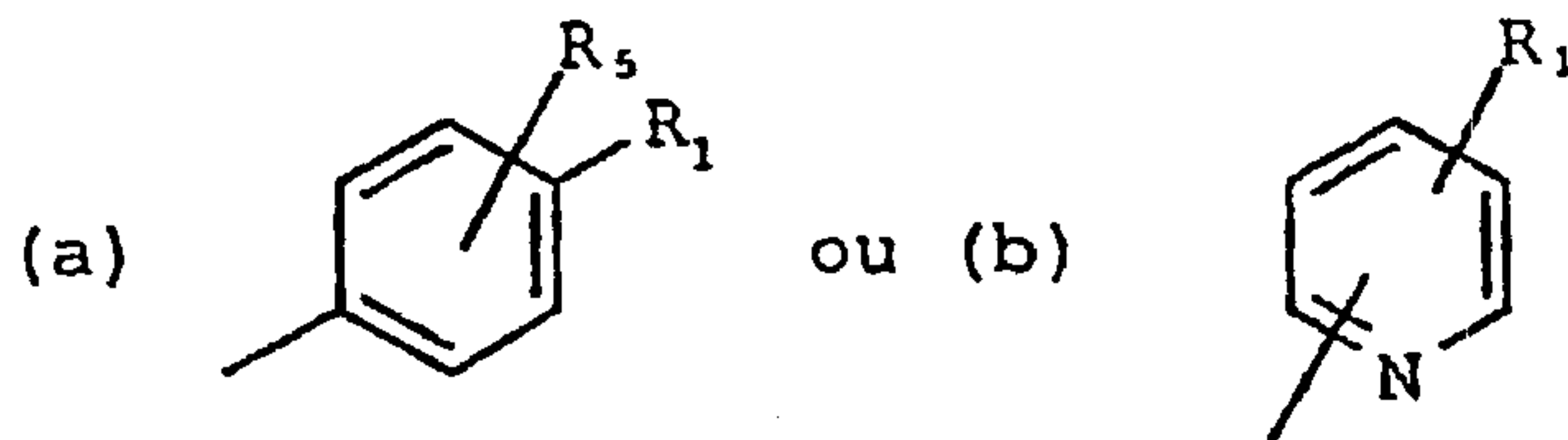
14. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que l'atome d'halogène est choisi dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.

15 15. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

Ar' représente un radical de formule :



15

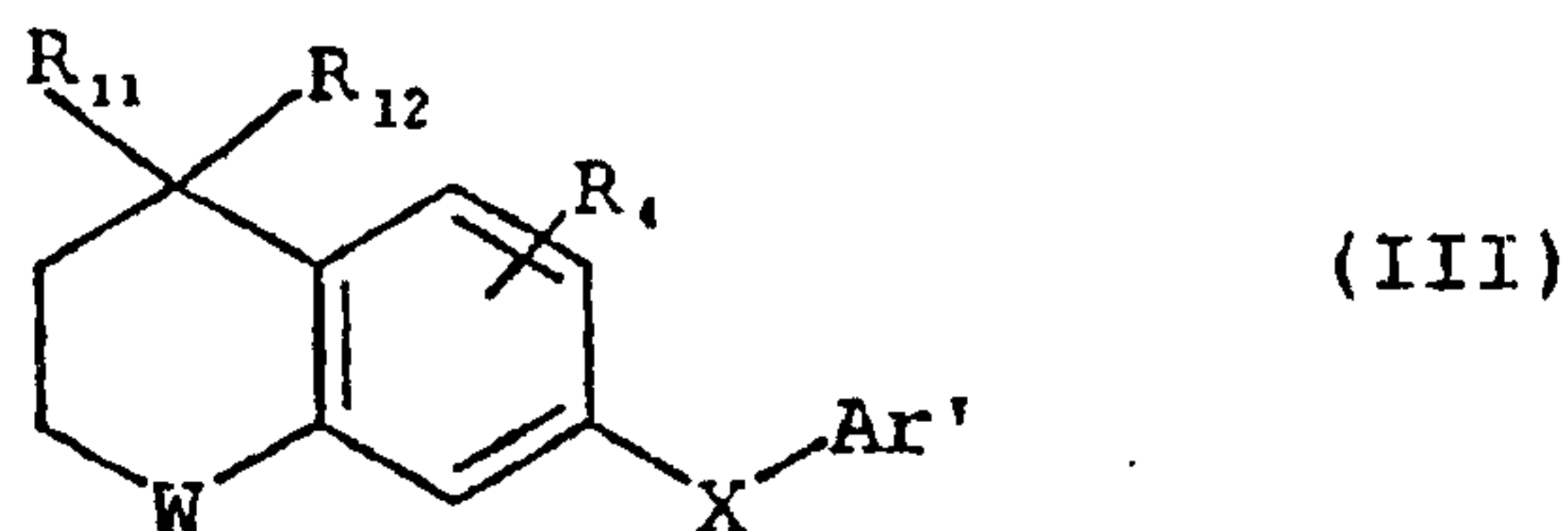
R₁, R₄, R₅ et X étant tels que définis à la revendication 1,

R₁₁, R₁₂, R₁₃ et R₁₄, identiques ou différents représentent H ou -CH₃, et

20

n est 1 ou 2.

16. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :



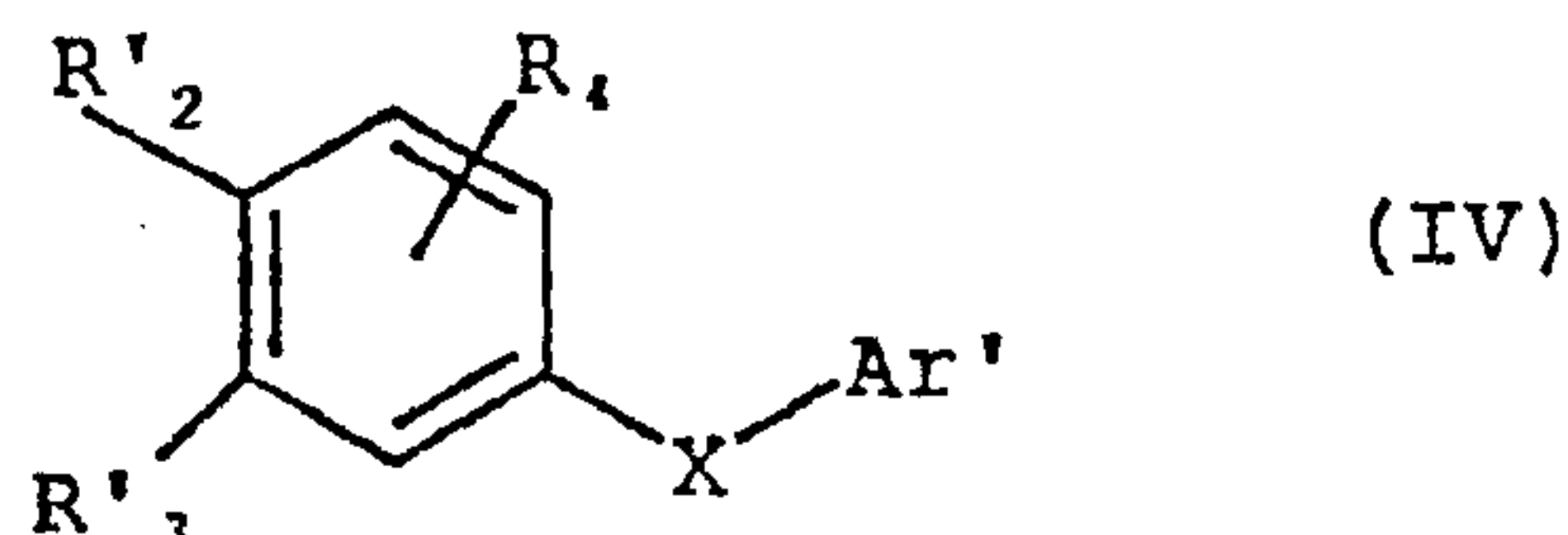
25 dans laquelle :

W représente O ou S,

- 55 -

R_4 , R_{11} , R_{12} , Ar' et X étant tels que définis à la revendication 15.

17. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale
5 suivante :



dans laquelle :

R_4 , Ar' et X étant tels que définis à la revendication 15, et l'un au moins des radicaux R'_2 et/ou R'_3 représente un radical cycloalkyle mono- ou polycyclique en C_5-C_{10} , l'autre représentant l'une des significations données pour R_2 et R_3 tels que définis à la revendication 1.

18. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisés en ce qu'ils sont pris dans le groupe
15 constitué par :

- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfanyléthynyl)benzoïque,
- 20 - 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxyéthynyl)-benzoïque,
- 25

- 56 -

- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfonyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 5 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsulfinyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 10 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 2-hydroxy-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 15 - 6-(4-méthoxyméthoxy-phényléthynylsélanyl)-1,1,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène,
- 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,
- acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 20 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzamide,
- 5-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 25 - 2-(4-chloro-phénylsélanyléthynyl)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 30 naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,

- 57 -

- acide 2-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinate d'éthyle,
- 5 - acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinique,
- N-(4-hydroxy-phényl)-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- N-butyl-6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-
- 10 tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-nicotinamide,
- morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridin-3-yl]-méthanone,
- 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle,
- 15 - acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-pyridine-2-carboxylique,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-méthanol,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 20 naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoate de méthyle,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoate de méthyle,
- 25 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfanyl)-benzoïque,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yléthynylsulfonyl)-benzoïque,
- acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 30 naphtalèn-2-yléthynylsulfinyl)-benzoïque,
- 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phénol,

- 58 -

- 4-(4-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 5 - acide 4-(4-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(4-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 10 - 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- acide 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 15 - acide 4-(3-méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- acide 4-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoate d'éthyle,
- 20 - acide 4-(3-pentyloxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- [4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-ylsélanyléthynyl)-phényl]-carbaldéhyde,
- 25 - 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,
- 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-1-ylsélanyléthynyl)-benzoate de méthyle,
- 30 - acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-1-ylsélanyléthynyl)-benzoïque,

- 59 -

- 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle,

- acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque,

- 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoate de méthyle, et

10 - acide 4-[4-(1-adamantyl)-3-méthoxyphényl -1-ylsélanyléthynyl]-benzoïque.

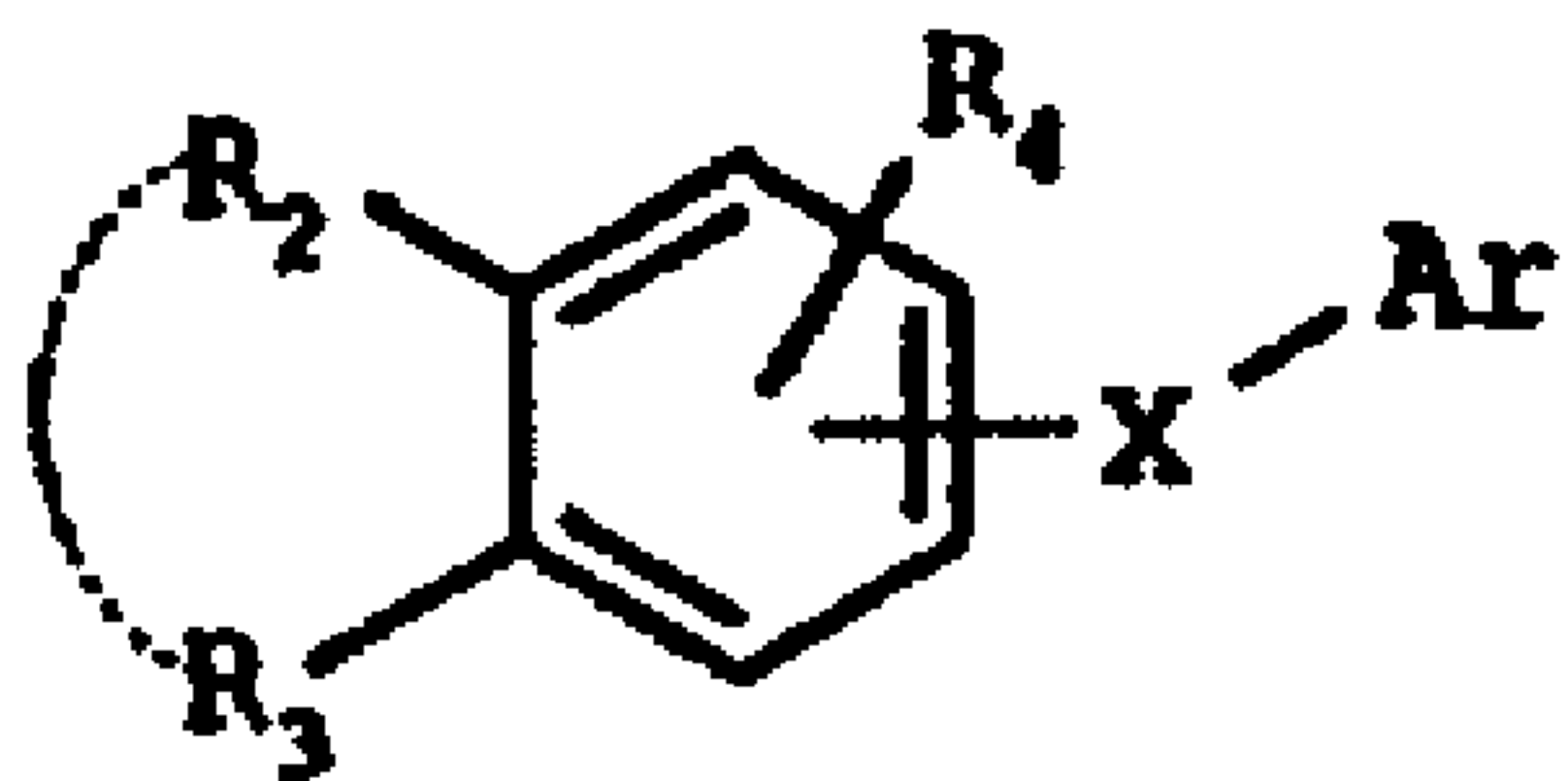
19. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

20. Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que la concentration en au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 18 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

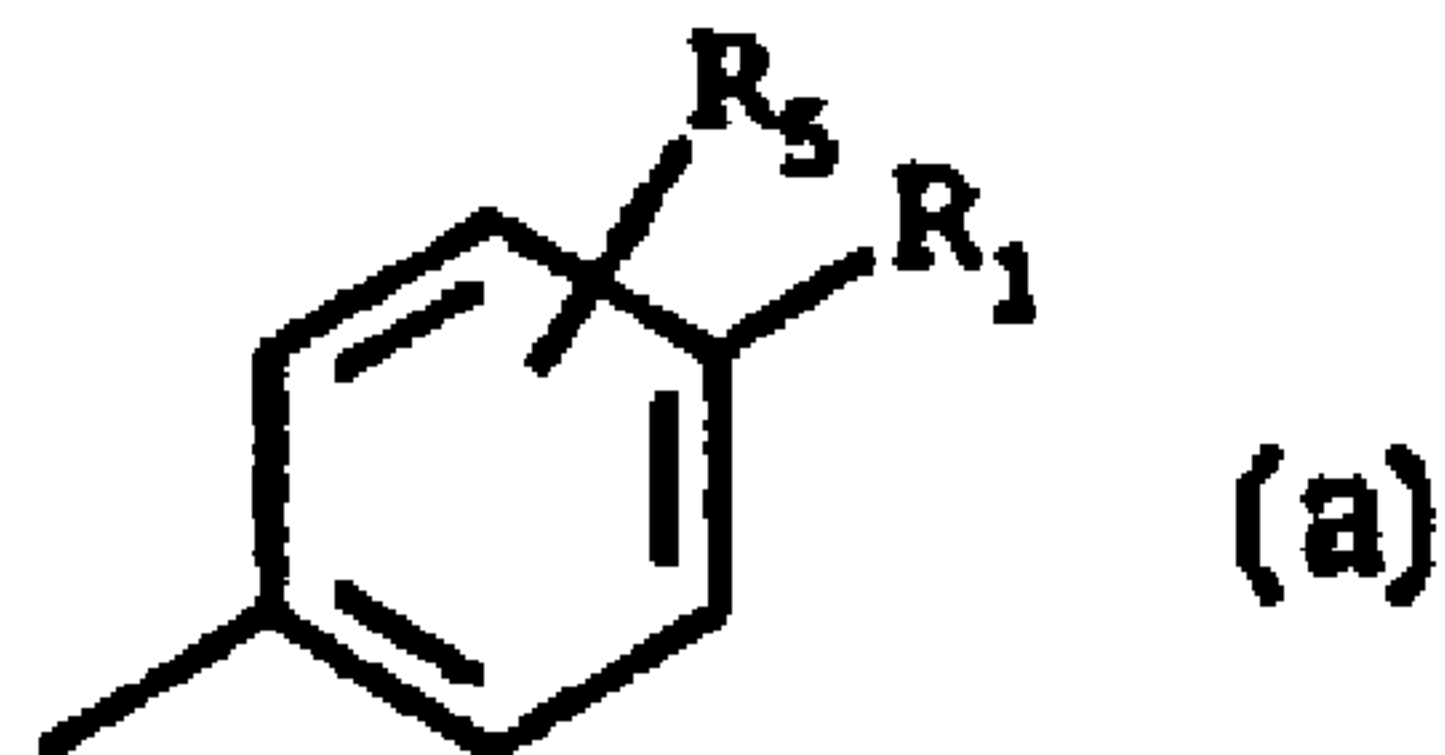
20 21. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

22. Composition selon la revendication 21, caractérisée en ce que la concentration en au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 est comprise entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

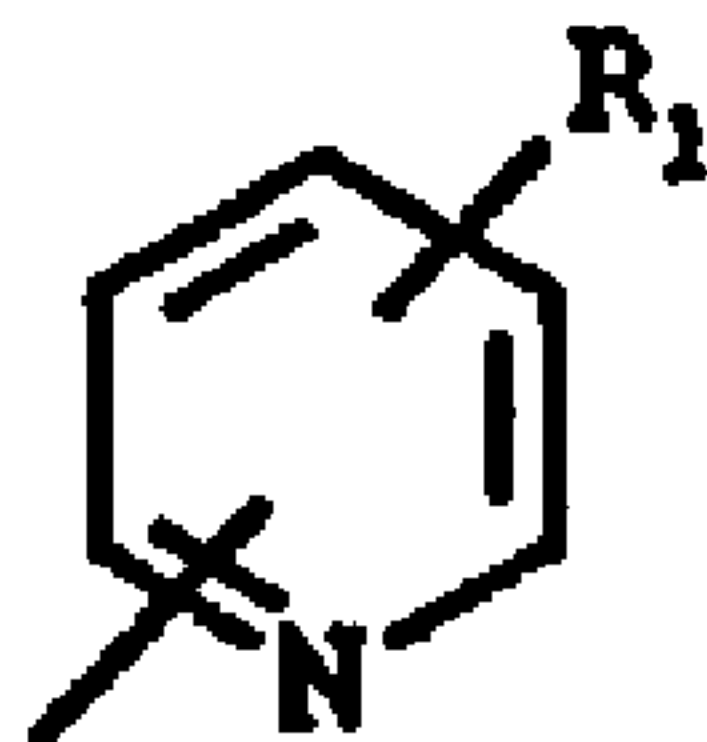
23. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie selon l'une quelconque des revendications 21 ou 22 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.



(I)



(a)



(b)



(c)