



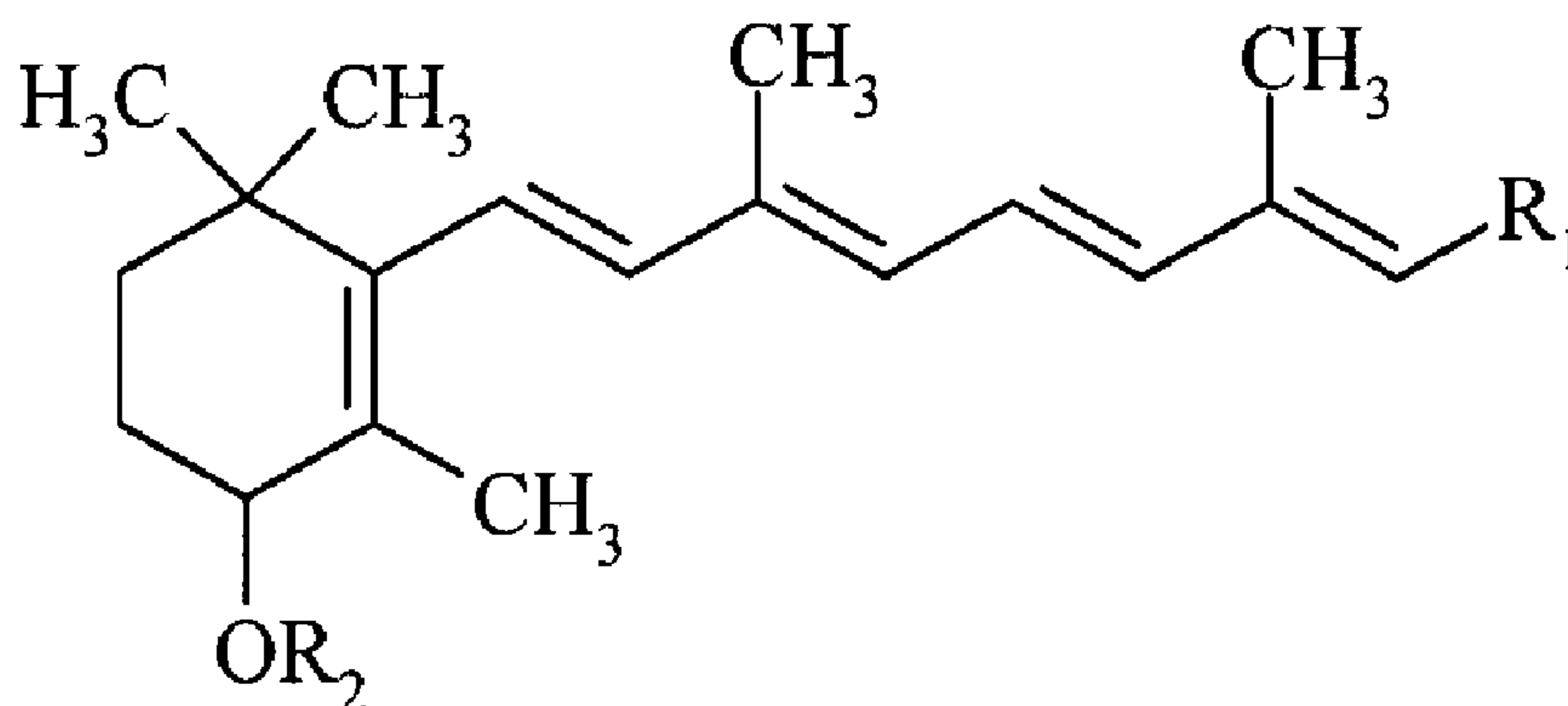
(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2006/12/14
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2007/06/21
(45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2014/11/18
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2008/06/13
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** EP 2006/069731
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2007/068745
(30) **Priorité/Priority:** 2005/12/14 (FR0512661)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. C07C 69/73** (2006.01),
A61K 31/19 (2006.01), **A61K 31/215** (2006.01),
A61K 31/353 (2006.01), **A61K 31/70** (2006.01),
A61K 8/33 (2006.01), **A61K 8/49** (2006.01),
A61K 8/60 (2006.01), **A61P 17/06** (2006.01),
A61Q 19/02 (2006.01), **A61Q 5/06** (2006.01),
C07C 59/72 (2006.01), ...

(72) **Inventeurs/Inventors:**
BORDAT, PASCAL, FR;
TARROUX, ROGER, FR;
SAURAT, JEAN-HILAIRE, CH;
SORG, OLIVIER, CH;
...

(54) **Titre : NOUVEAUX COMPOSES POLYINSATURES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS LES
CONTENANT**

(54) **Title: NOVEL POLYUNSATURATED COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS CONTAINING
SAME**



(I)

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne de nouveaux composés polyinsaturés de formule (I): dans laquelle R₁ représente un groupement R'₁ ou -A-R'₁, R'₁ étant choisi parmi -COOH, -COOR₃, -CONH₂, -CONHR₃, -CONR₃R₄, -CHO, -CH₂OH, -CH₂OR₅, et A représentant un alkylène, alkénylène, ou alkynylène C₂-C₁₆, R₂ représente : un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué, un résidu osidique ou, un résidu d'acide gras éventuellement ramifié et/ou substitué de préférence en bout de chaîne et en particulier par un radical hydroxy, acétoxy ou par un radical amino protégé ou non, n groupe -OC -(CH₂)_n - CO -tocophéryle (alpha, bêta ou gamma ou delta), avec 2 ≤ n ≤ 10, un groupe -R'₂-O-R₆, dans lequel R'₂ est un groupement arylène éventuellement substitué ou hétéroarylène éventuellement substitué, et R₆ représente un atome d'hydrogène,



(51) **Cl.Int./Int.Cl. (suite/continued)** *C07C 69/602* (2006.01), *C07C 69/732* (2006.01), *C07C 69/734* (2006.01), *C07C 69/738* (2006.01), *C07D 311/72* (2006.01), *C07D 339/04* (2006.01), *C07H 15/203* (2006.01)

(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued):** BRAYER, JEAN-LOUIS, FR; FRISON, NATACHA, FR

(73) **Propriétaires(suite)/Owners(continued):**PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, FR

(74) **Agent:** GOUDREAU GAGE DUBUC

(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued):**

un groupement alkyle C_1-C_{16} 20 linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou alkynyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié, un radical tocophéryle éventuellement substitué ou un analogue, un résidu d'acide aminé, ou un résidu osidique. L'invention concerne également les compositions, notamment cosmétique et/ou dermatologique contenant au moins un composé de formule (I), ainsi que leur utilisation en tant qu'agent blanchissant et/ ou dépigmentant, et le procédé cosmétique mettant en oeuvre ces compositions.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
21 juin 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/068745 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07H 15/203 (2006.01) **C07C 403/20** (2006.01)
C07H 15/207 (2006.01) **A61K 8/67** (2006.01)
C07D 339/04 (2006.01) **A61Q 19/02** (2006.01)
C07C 403/14 (2006.01) **C07D 311/72** (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2006/069731

(22) Date de dépôt international :

14 décembre 2006 (14.12.2006)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0512661 14 décembre 2005 (14.12.2005) FR

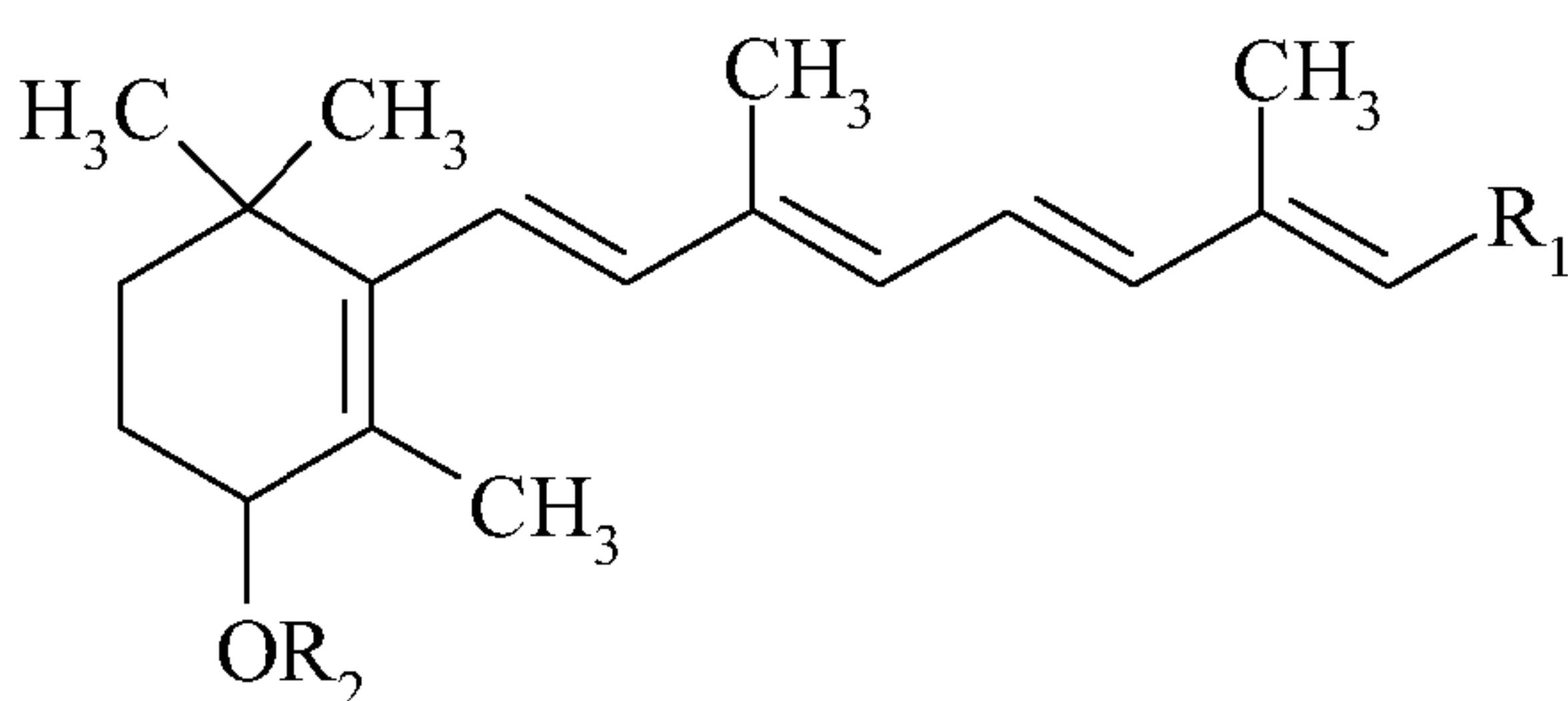
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR];
 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt
 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BOR-**
DAT, Pascal [FR/FR]; 2, Chemin de l'Eglise, F-31320
 Mervilla (FR). **TARROUX, Roger** [FR/FR]; 36, boule-
 vard Koenigs BAT A - N°232, F-31300 Toulouse (FR).
SAURAT, Jean-Hilaire [FR/CH]; 2, Place Reverdin,
 CH-1206 Geneve (CH). **SORG, Olivier** [CH/CH]; 3,
 Rue de la Maladière, CH-1205 Geneve (CH). **BRAYER,**
Jean-Louis [FR/FR]; 42, Rue Jules Dubrulle, F-60440
 Nanteuil Le Haudoin (FR). **FRISON, Natacha** [FR/FR];
 52, Rue de la République, F-60100 Creil (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL POLYUNSATURATED COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS CON-
TAINING SAME(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSÉS POLYINSATURÉS, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS
LES CONTENANT

(I)

(57) Abstract: The invention concerns novel polyunsaturated compounds of formula (I) wherein: R₁ represents a R'₁, -A-R'₁ group, R'₁ being selected among -COOH, -COOR₃, -CONH₂, -CONHR₃, -CONR₃ R₄, -CHO, -CH₂OH, -CH₂OR₅, and A represents a C₂-C₁₆ alkylene, alkenylene or alkynylene; R₂ represents: an optionally substituted aryl group or an optionally substituted heteroaryl group; an osidic residue or, a fatty acid residue optionally branched and/or substituted

preferably terminally and particularly by hydroxy, acetoxy radical or by an amino radical protected or not; a -OC -(CH₂)_n CO-tocopheryl (alpha, beta or gamma or delta) group, with 2 ≤ n ≤ 10; a -R'₂-O-R₆ group, wherein R'₂ is an optionally substituted arylene group or an optionally substituted heteroarylene group, and R₆ represents a hydrogen atom, a linear or branched optionally substituted C₁-C₁₆ alkyl, linear or branched optionally substituted C₂-C₁₆ alkenyl, or linear or branched C₂-C₁₆ alkynyl group, an optionally substituted tocopheryl radical or the like, an amino acid residue, or an osidic residue. The invention also concerns the compositions, in particular cosmetic and/or dermatological containing at least one compound of formula (I) as well as their use as whitening and/or depigmenting agent, and the cosmetic method using said compositions.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés polyinsaturés de formule (I): dans laquelle R₁ représente un groupement R'₁ ou -A-R'₁, R'₁ étant choisi parmi -COOH, -COOR₃, -CONH₂, -CONHR₃, -CONR₃ R₄, -CHO, -CH₂OH, -CH₂OR₅, et A représentant un alkylène, alkénylène, ou alkynylène C₂-C₁₆, R₂ représente : un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué, un résidu osidique ou, un résidu d'acide gras éventuellement ramifié et/ou substitué de préférence en bout de chaîne et en particulier par un radical hydroxy, acétoxy ou par un radical amino protégé ou non, n groupe -OC -(CH₂)_n -CO -tocophéryle (alpha, bêta ou gamma ou delta), avec 2 ≤ n ≤ 10, un groupe -R'₂-O-R₆, dans lequel R'₂ est un groupement arylène éventuellement substitué ou hétéroarylène éventuellement substitué, et R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle C₁-C₁₆ 20 linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle C₂-C₁₆ linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou alkynyle C₂-C₁₆ linéaire ou ramifié, un radical tocophéryle éventuellement substitué ou un analogue, un résidu d'acide aminé, ou un résidu osidique. L'invention concerne également les compositions, notamment cosmétique et/ou dermatologique contenant au moins un composé de formule (I), ainsi que leur utilisation en tant qu'agent blanchissant et/ ou dépigmentant, et le procédé cosmétique mettant en oeuvre ces compositions.

WO 2007/068745 A1

WO 2007/068745 A1

(74) **Mandataire : SCHRIMPF, WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN, TETAZ**; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**Nouveaux composés polyinsaturés, leur procédé de préparation
et les compositions les contenant.**

- 5 La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de rétinoïdes, leurs procédés de préparation, les compositions les contenant, et leurs utilisations dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique.

Les dérivés rétinoïques sont aujourd'hui utilisés en dermatologie dans différentes
10 indications comme le psoriasis ou l'ichtyose ou bien pour obtenir une dépigmentation de la peau (réduction de la mélanogénèse sous l'action de la vitamine A).

Cependant l'utilisation des dérivés rétinoïques par voie topique se heurte à un certain nombre de difficultés du fait du manque de stabilité dans le temps et à la
15 lumière de ces dérivés, de l'irritation résultant de sur-concentrations locales ainsi que d'une faible pénétration de ces dérivés au travers de la couche cornée. Ce dernier inconvénient est dû à la grande lipophilie de la substance qui déposée sur la peau est en fait en grande partie éliminée avec la desquamation.

Les effets secondaires, rougeurs, irritation, oedèmes et desquamation excessive,
20 limitent l'utilisation de ces dérivés rétinoïques à des patients réellement motivés.

D'où l'intérêt d'améliorer la biodisponibilité de l'actif et sa pénétration en évitant les effets néfastes des sur-concentrations locales.

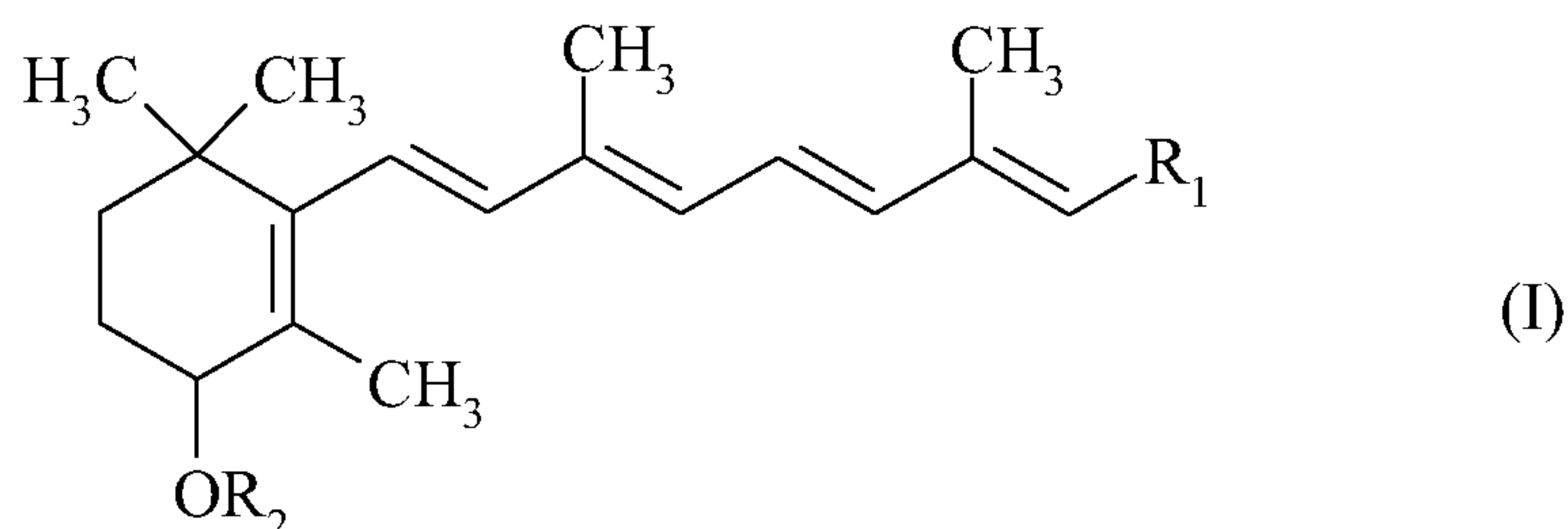
La demanderesse a proposé par le passé de s'affranchir des effets secondaires de ces composés en utilisant des complexes glycosylés ternaires aptes à libérer la
25 substance active sous l'action de deux enzymes (FR 2 791 679). On obtient ainsi un relargage lent qui évite les effets d'accumulation.

Il subsiste toutefois le besoin de trouver des composés possédant des effets secondaires moins gênants, ou alternativement dont l'activité renforcée permettrait
30 une utilisation dans des proportions plus faibles pour lesquelles les effets indésirables deviendront moins gênants.

La Demanderesse a ainsi mis en évidence que des nouveaux dérivés de l'acide rétinol possèdent une remarquable activité dépigmentante.

La présente invention concerne les composés de formule (I) :

5



dans laquelle

R_1 représente un groupement R'_1 ou $-A-R'_1$, dans lesquels R'_1 est choisi parmi -
 10 COOH , $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, et
 A représente un groupement alkylène $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié, alkénylène $\text{C}_2\text{-C}_{16}$
 linéaire ou ramifié, ou alkynylène $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié,

R_2 représente :

- 15
- un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué ou,
 - un résidu osidique ou,
 - un résidu d'acide gras éventuellement ramifié et/ou substitué de préférence en bout de chaîne et en particulier par un radical hydroxy, acétoxy ou par un
- 20
- radical amino protégé ou non,
 - un groupe $-\text{OC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}$ -tocophéryle (alpha, bêta ou gamma ou delta), avec $2 \leq n \leq 10$,
 - un groupe $-\text{R}'_2\text{-O-R}_6$, dans lequel R'_2 est un groupement arylène éventuellement substitué ou hétéroarylène éventuellement substitué, et R_6
- 25
- représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou alkynyle $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié

éventuellement substitué, un radical tocophéryle éventuellement substitué ou un analogue, un résidu d'acide aminé, ou un résidu osidique,

5 R_3 et R_4 représentent indépendamment un radical alkyle C_1-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié, ou alkynyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

10 R_5 représente un radical alkyle C_1-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkynyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou acyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs éventuels sels d'addition à un acide ou à une base physiologiquement acceptable.

15 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut mentionner de façon non limitative, les acides chlorhydrique, hydrobromique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, ...

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut mentionner de façon non limitative, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tert-butylamine, ...

25 Les doubles liaisons du motif insaturé sont en général toutes de configuration E, mais la présente invention concerne aussi l'utilisation de composés de formule (I) pour lesquels toutes ou une partie seulement des doubles liaisons présentent une configuration Z.

Le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, ou biphényle.

30

Le terme hétéroaryle désigne un groupement mono- ou bicyclique, contenant au moins un cycle aromatique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 5 hétéroatomes

choisis parmi azote, oxygène et soufre. On peut citer à titre d'exemple et de façon non limitative les groupements pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolinyle, indolyle, benzimidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, ...

5

La terminaison « -ène » signifie que le groupement concerné est un radical bivalent possédant la même définition que le radical de base, tant dans l'aspect le plus général de la présente invention, que dans les aspects particuliers, avantageux et/ou préférés.

10

L'expression « éventuellement substitué » associée aux groupements aryle, hétéroaryle, et tocophéryle, signifie que ces groupements sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6), linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_{16}) linéaire ou ramifié, hydroxy, trialkylsilyle (C_3-C_{18}) linéaire ou ramifié, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, carboxy, formyle, alkoxycarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), et carbamoyle, étant entendu
15
20 que les groupements hétéroaryles peuvent en plus être substitués par un groupement oxo.

L'expression « éventuellement substitué » associée aux groupements alkyle, alkényle, alkynyle, signifie que ces groupements sont non substitués ou substitués
25 par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkoxy (C_1-C_{16}) linéaire ou ramifié, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, carboxy, formyle, alkoxycarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), et carbamoyle.

30

Le terme résidu d'acide aminé désigne des résidus d'acides α -aminés naturels tels que Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser,

Thr, Trp, Tyr, et Val, ou des résidus d'acides aminés non naturels tels que la β -alanine, l'allylglycine, ...

Le terme résidu osidique désigne un radical correspondant à un dérivé de sucre (ou
5 d'hydrate de carbone) tels que glucose, galactose, fructose, mannose, fucose, rhamnose, étant entendu que dans ces résidus, un ou plusieurs groupements hydroxy peuvent être protégés par un groupement classiquement utilisé en ce sens comme par exemple les groupements benzyle, acétyle, benzoyle.

10 Le terme résidu d'acide gras désigne un radical correspondant à un acide gras, linéaire ou ramifié comportant de 4 à 30 atomes de carbone. Ce radical peut provenir d'un acide gras essentiel, ou d'un acide gras non essentiel. On peut citer à titre d'exemple les résidus d'acide butyrique, valérianique, capronique, caprylique, caprique, laurique, myristique, palmitique, stéarique, arachinique, béhénique,
15 oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, azélaïque, lipoïque.

Ces radicaux peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alkoxy (C_1 - C_{16}) linéaire ou ramifié, hydroxy éventuellement estérifié (préférentiellement acétylé), mercapto, alkylthio, cyano, amino protégé ou non (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle
20 (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), nitro, carboxy, formyle, alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié), et carbamoyle.

Le radical tocophéryle peut dériver de toutes les formes de tocophérol : alpha, bêta,
25 gamma ou delta

Compte tenu du caractère chiral de ces résidus, la configuration du carbone anomérique peut-être α , β , ou un mélange α - β en proportions variables.

30 Dans le cadre de la présente invention, le groupement aryle préféré est le groupement phényle.

Les radicaux alkyles présents dans les composés de formule (I) selon l'invention sont préférentiellement des radicaux alkyles (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés. On peut citer en particulier les groupements méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle.

5

Les radicaux alkényles présents sur les composés de formule (I) selon l'invention seront avantageusement des radicaux alkényles (C_2 - C_6) linéaires ou ramifiés, par exemple on peut citer les groupements allyle, ou vinyle.

10 Les radicaux alkynyles présents sur les composés de formule (I) selon l'invention seront avantageusement des radicaux alkynyles (C_2 - C_6) linéaires ou ramifiés, par exemple alcyne, propyne, butyne.

Dans les composés de formule (I), le groupement R_1 représente avantageusement un
15 groupement R'_1 choisi parmi $-COOH$, $-COOR_3$, $-CHO$, $-CH_2OH$, $-CH_2OR_5$, dans lesquels R_3 et R_5 sont tels que définis précédemment.

Conformément à une autre caractéristique avantageuse de l'invention, dans le composé de formule générale (I) A représente un groupement méthylène.

20

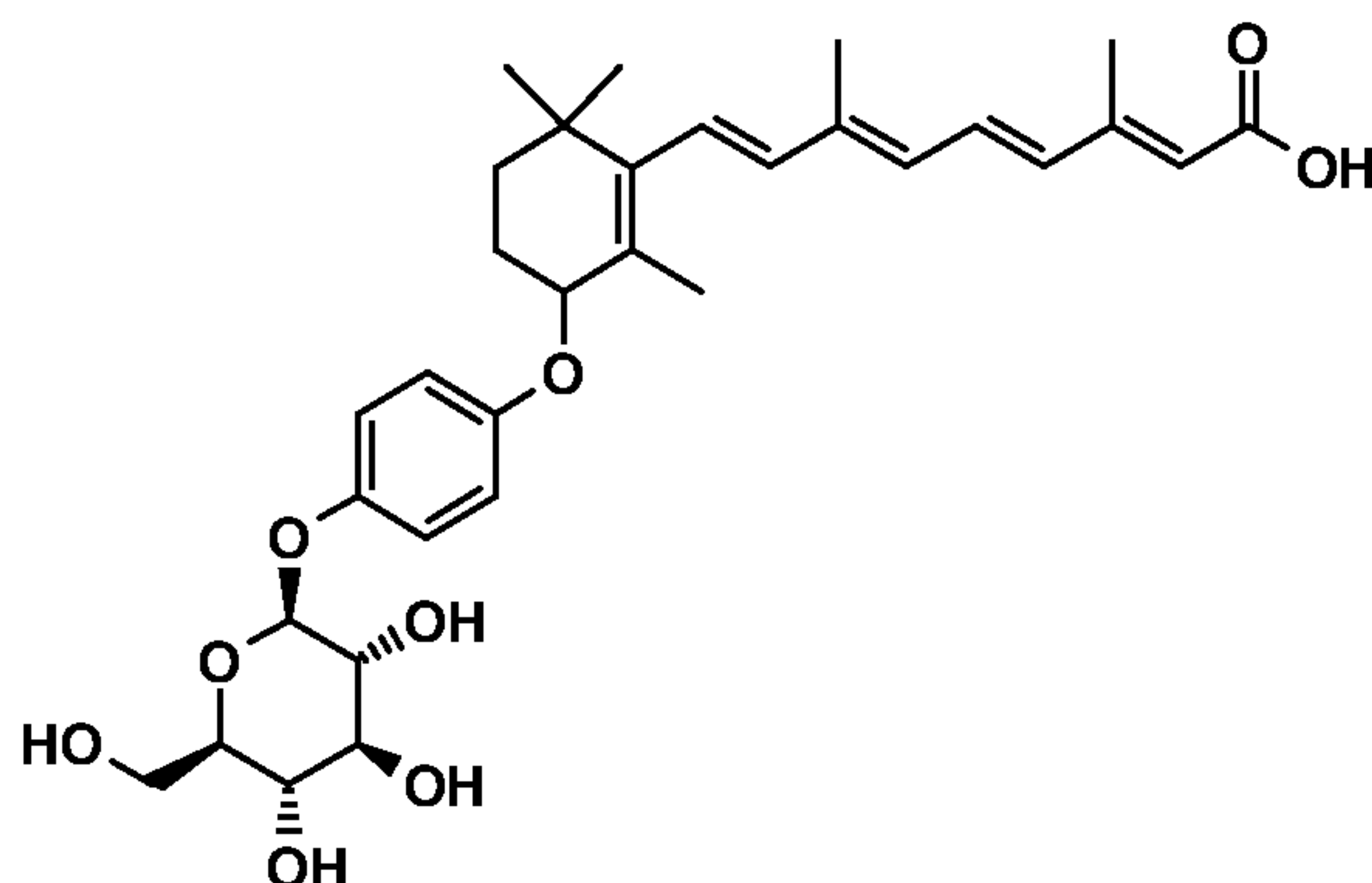
Des composés convenant bien à la mise en oeuvre de la présente invention sont les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un groupement $-R'_2-O-R_6$ dans lequel R'_2 est un groupement arylène éventuellement substitué, et R_6 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou un résidu osidique.

25

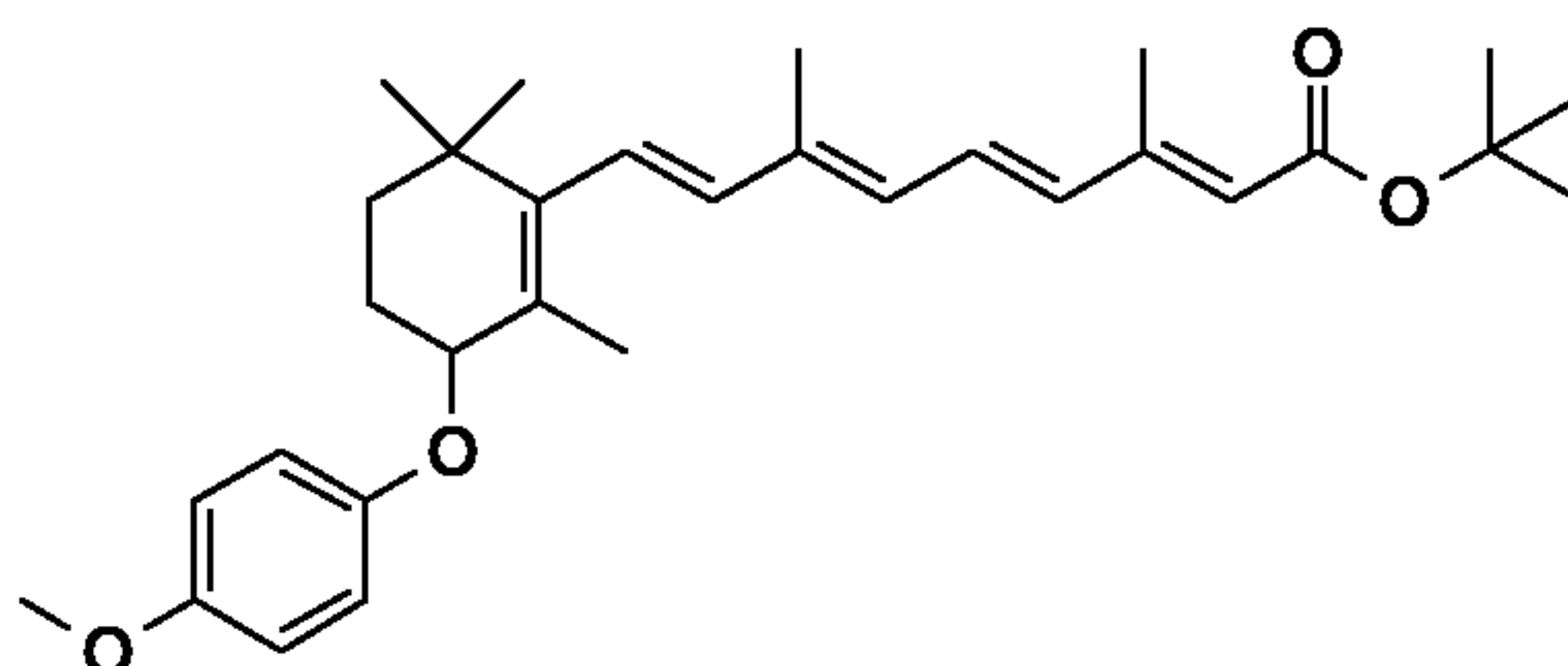
D'autres composés de formule (I) convenant bien à la mise en oeuvre de la présente invention sont les composés pour lesquels R_2 représente un groupement $-R'_2-O-R_6$ dans lequel R'_2 est un groupement phénylène et R_6 représente un résidu osidique, préférentiellement un résidu glucose, galactose, fructose, mannose, fucose,
30 rhamnose.

Parmi les composés de formule (I) on préférera plus particulièrement les composés suivants :

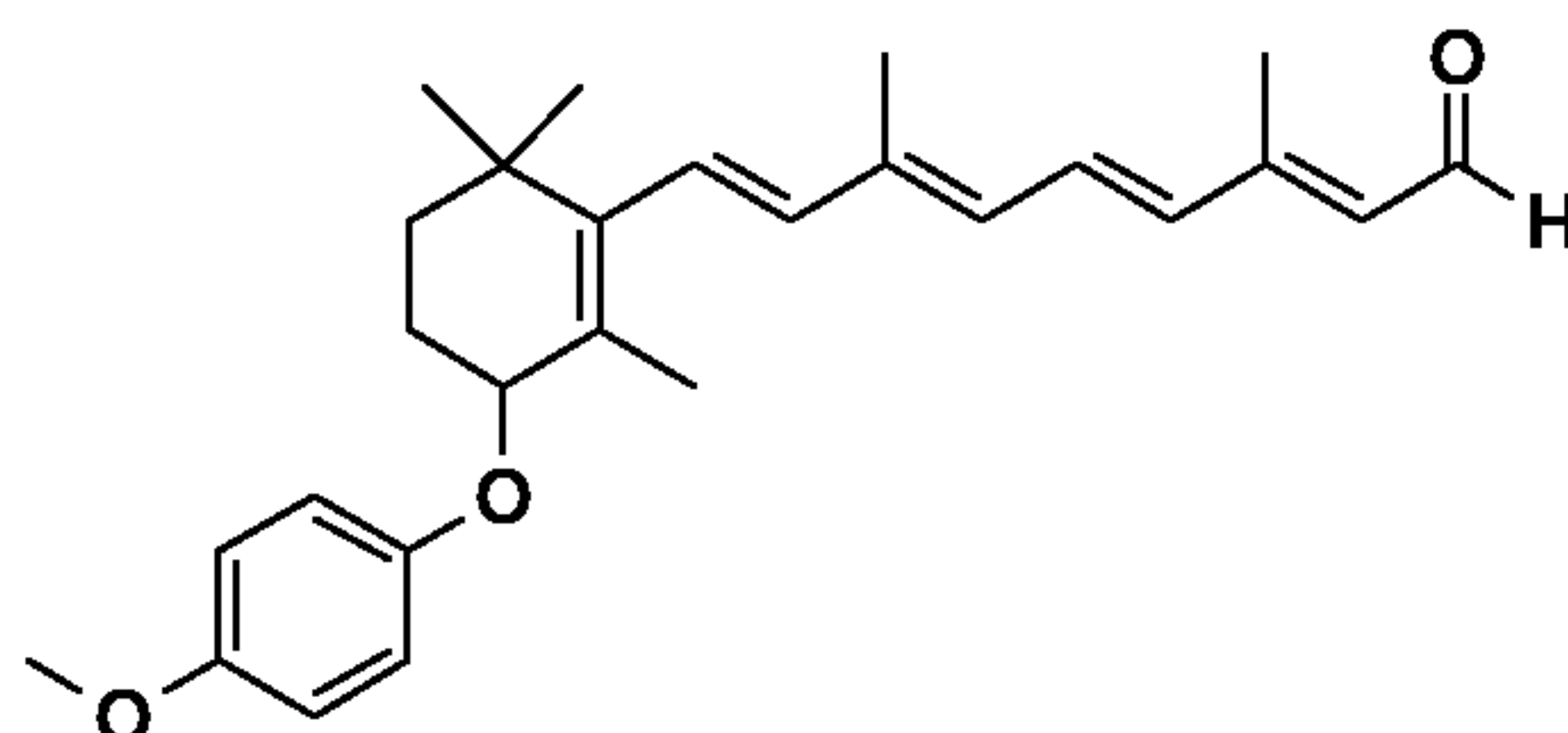
- l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6-triméthyl-3-[4-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxyméthyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénoïque,



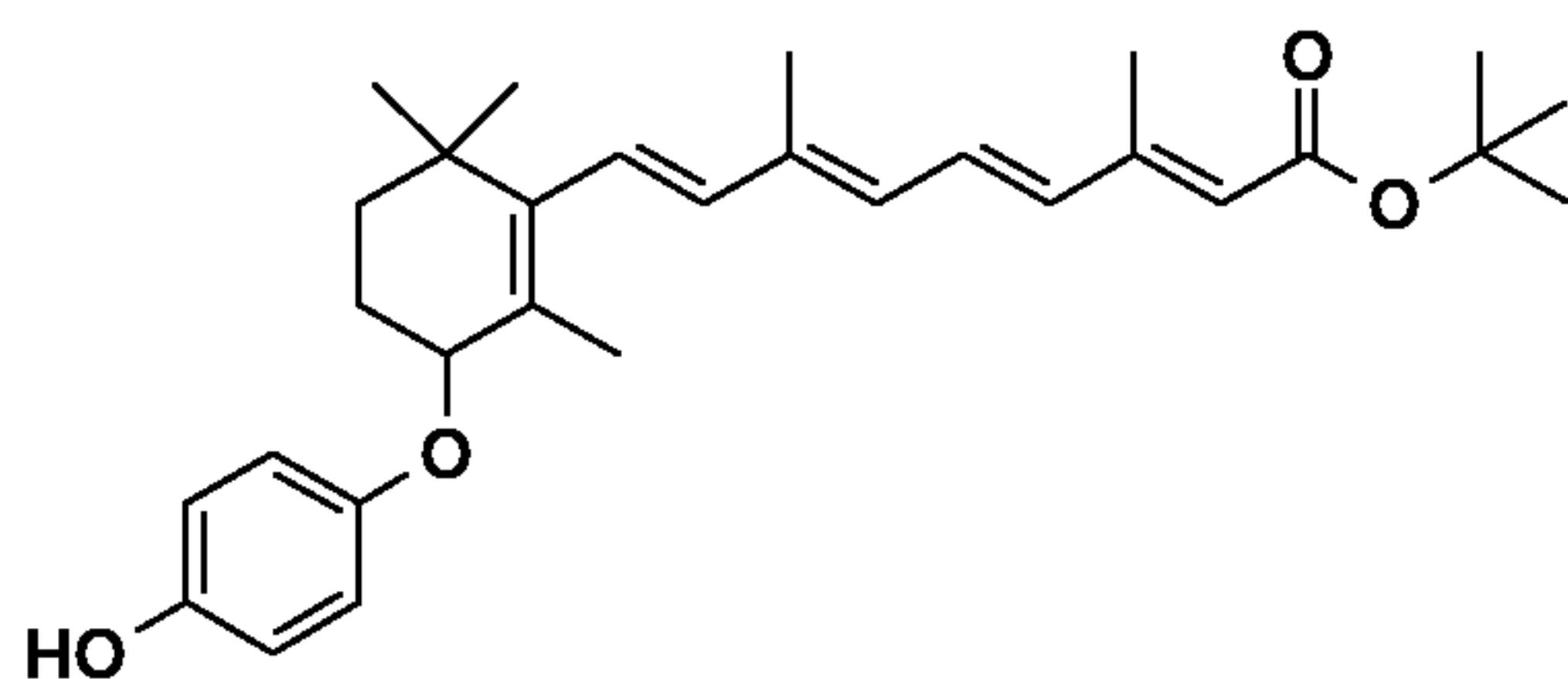
- l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque,



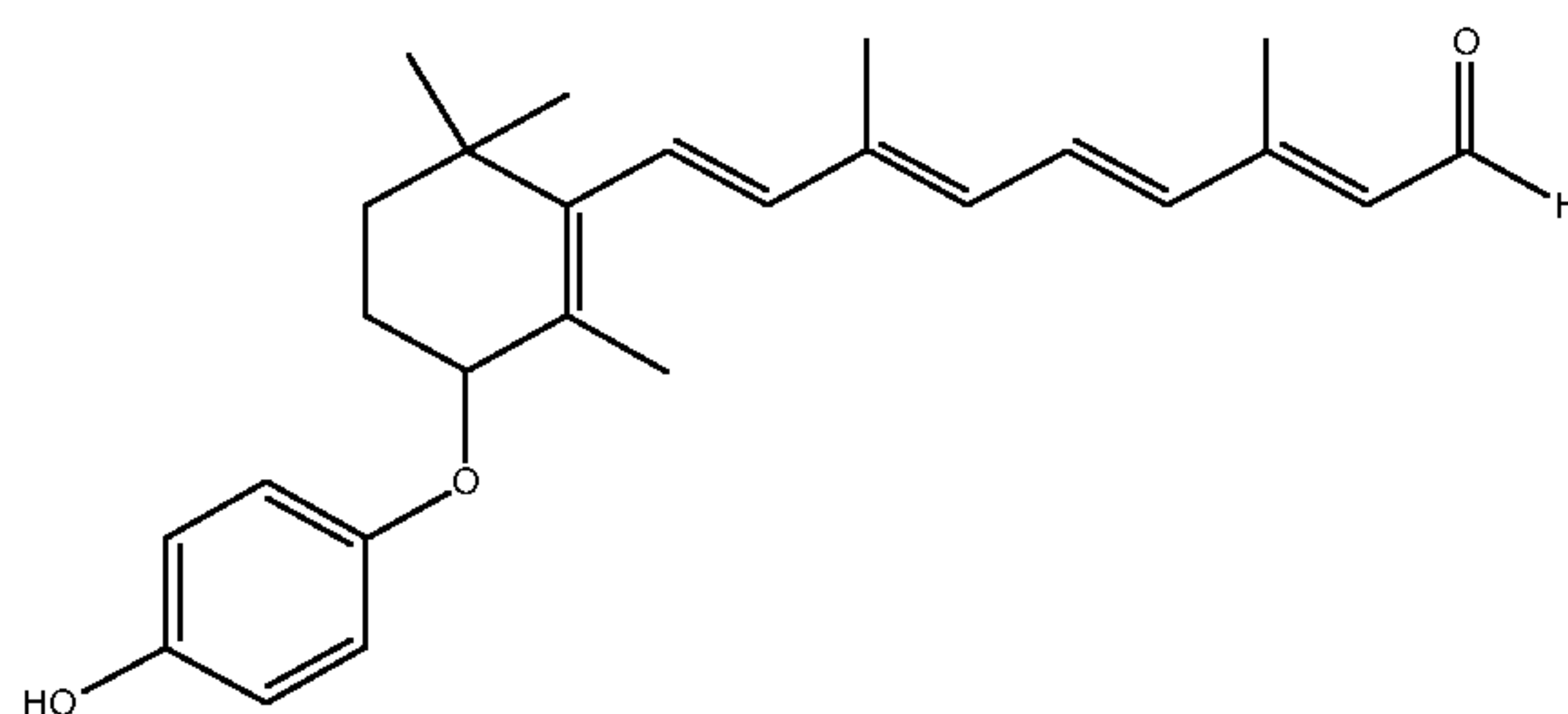
- le (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraène,



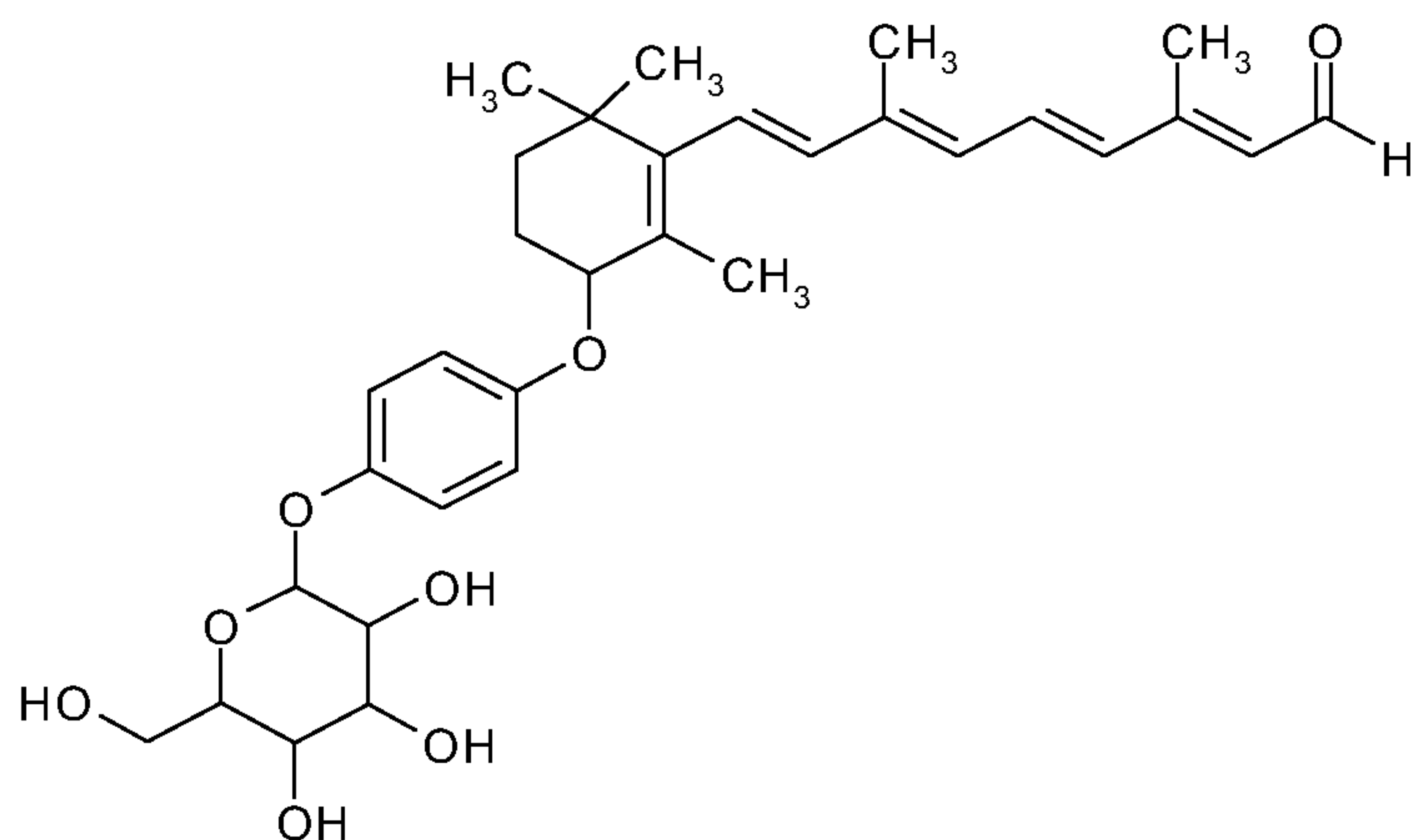
- l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-hydroxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.



- 5 - le (2E, 4E, 6E, 8E)-9-[3-(4-hydroxy-phenoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraène

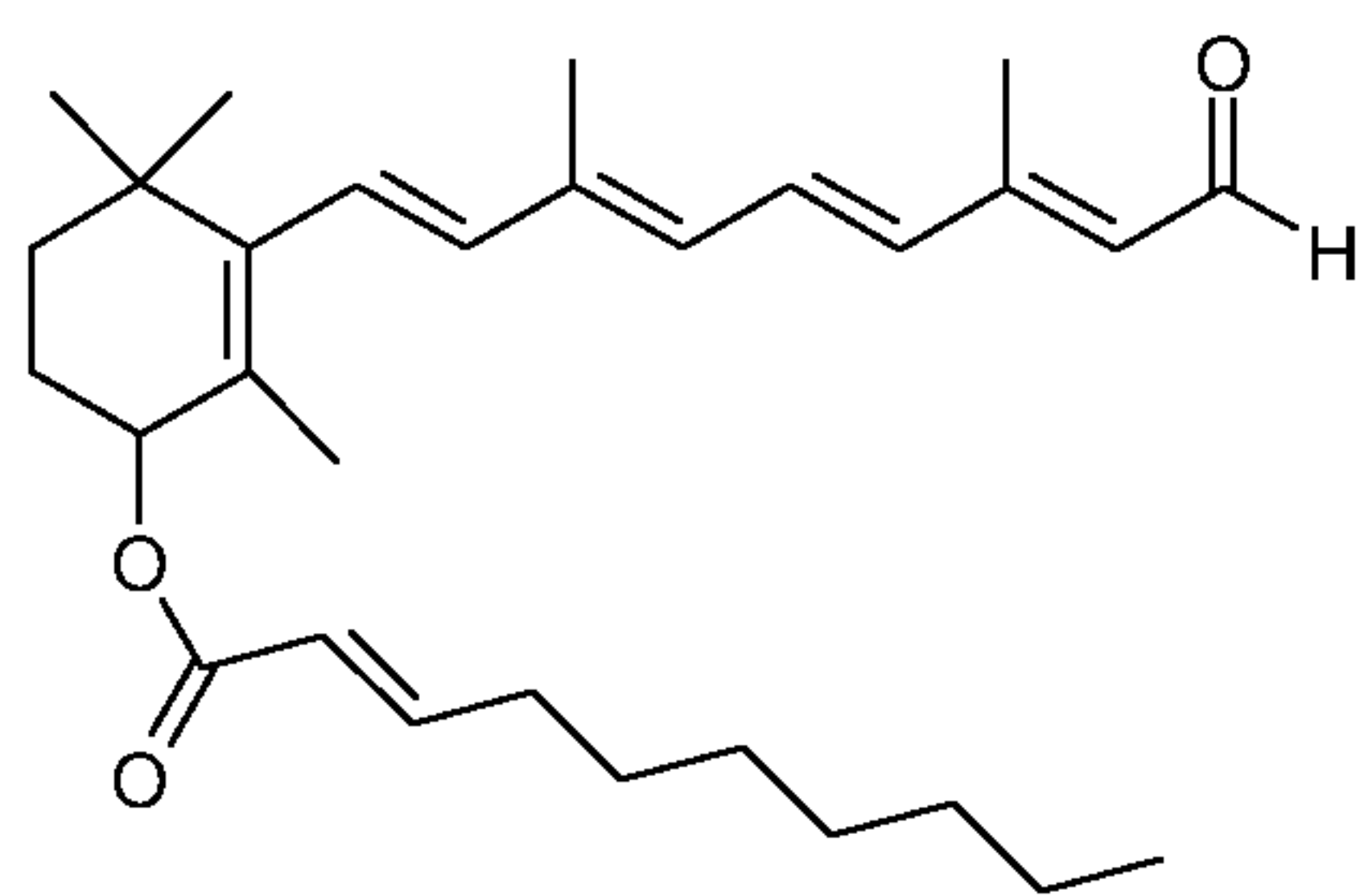


- le (2E, 4E, 6E, 8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6 triméthyl-3-diméthyl-[4-((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]- cyclohex-1-enyl}-nona-2,4,6,8-tétraène,
- 10

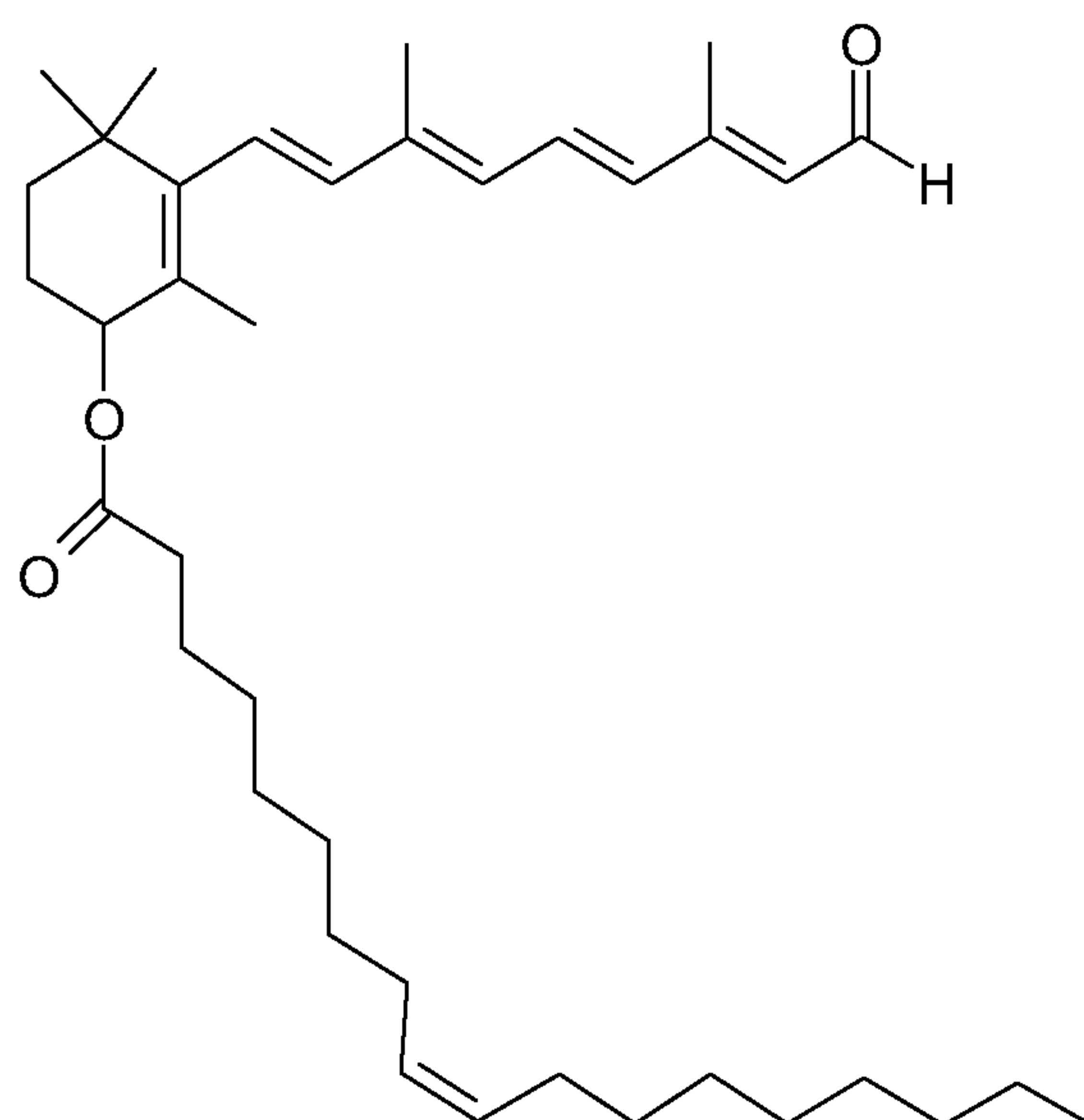


- 15 - le 9-[(3-trans décénoate)-2,6,6 triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8 tétraène,

9



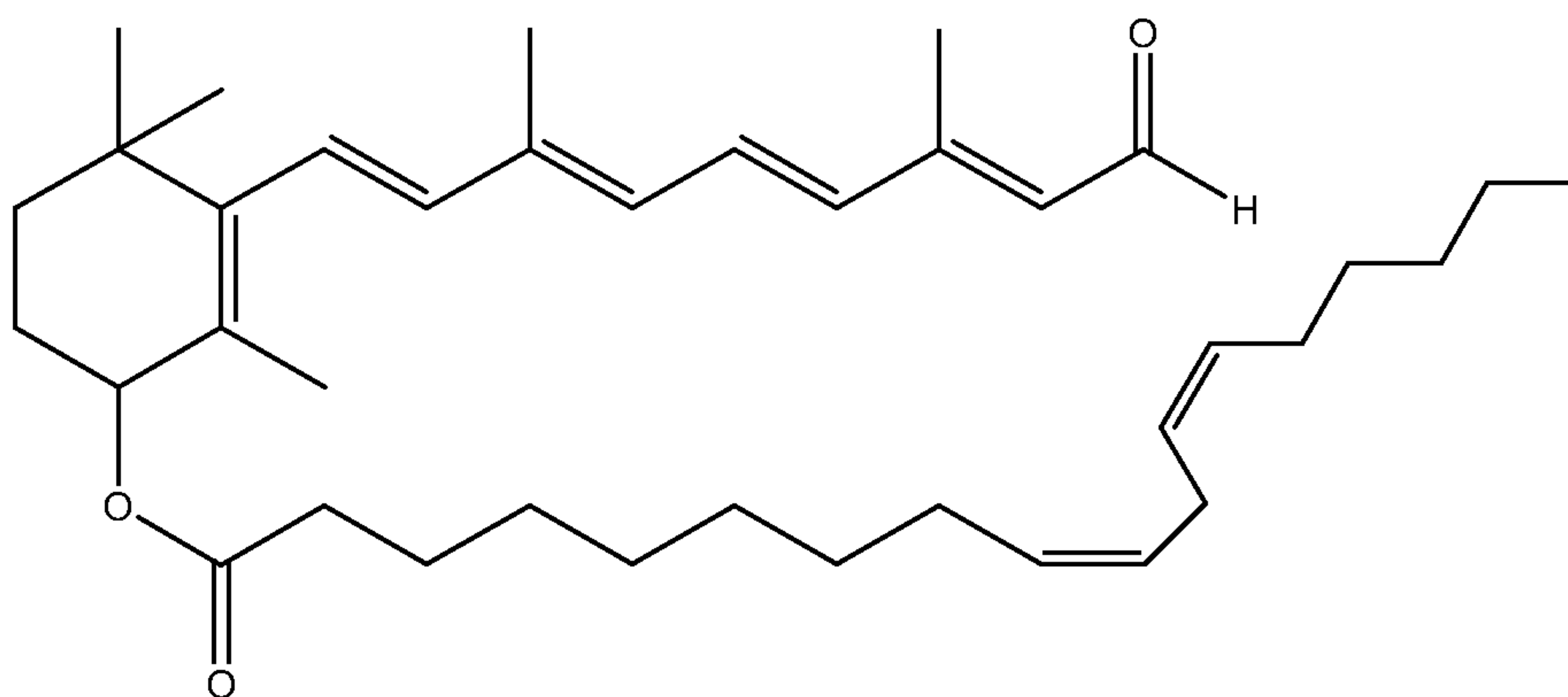
- le 9-[(3-oléate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8 tétraènal,



5

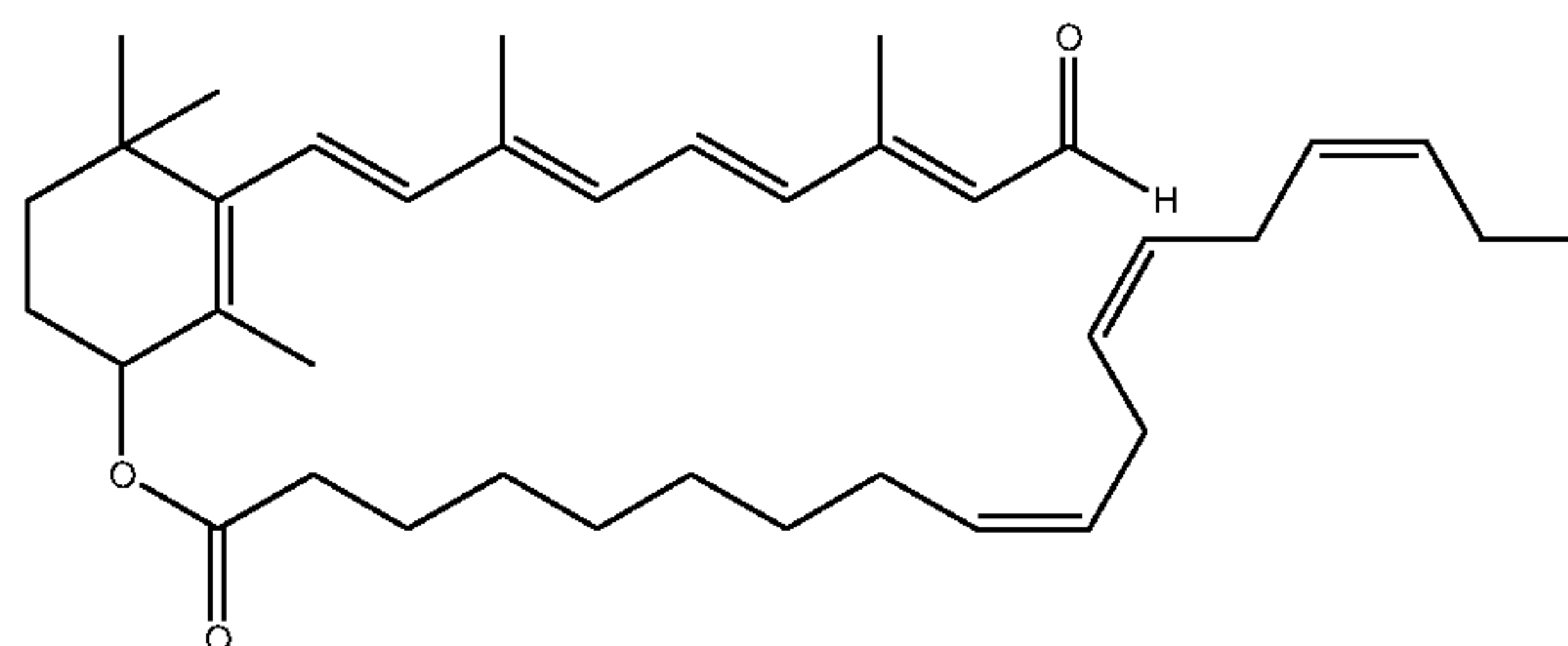
- le 9-[(3-linoléate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal,

10



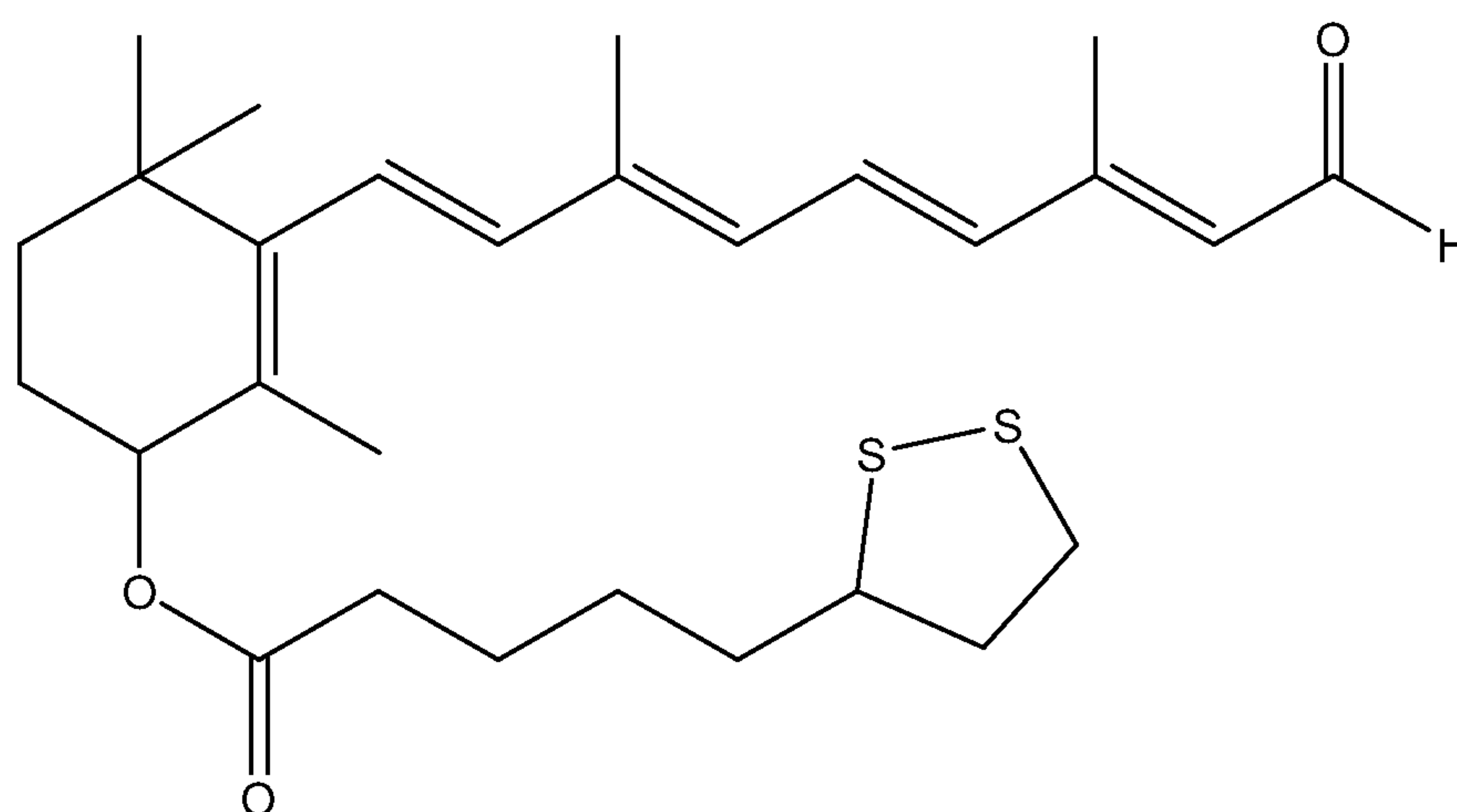
- le 9-[(3-linolénate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal,

5



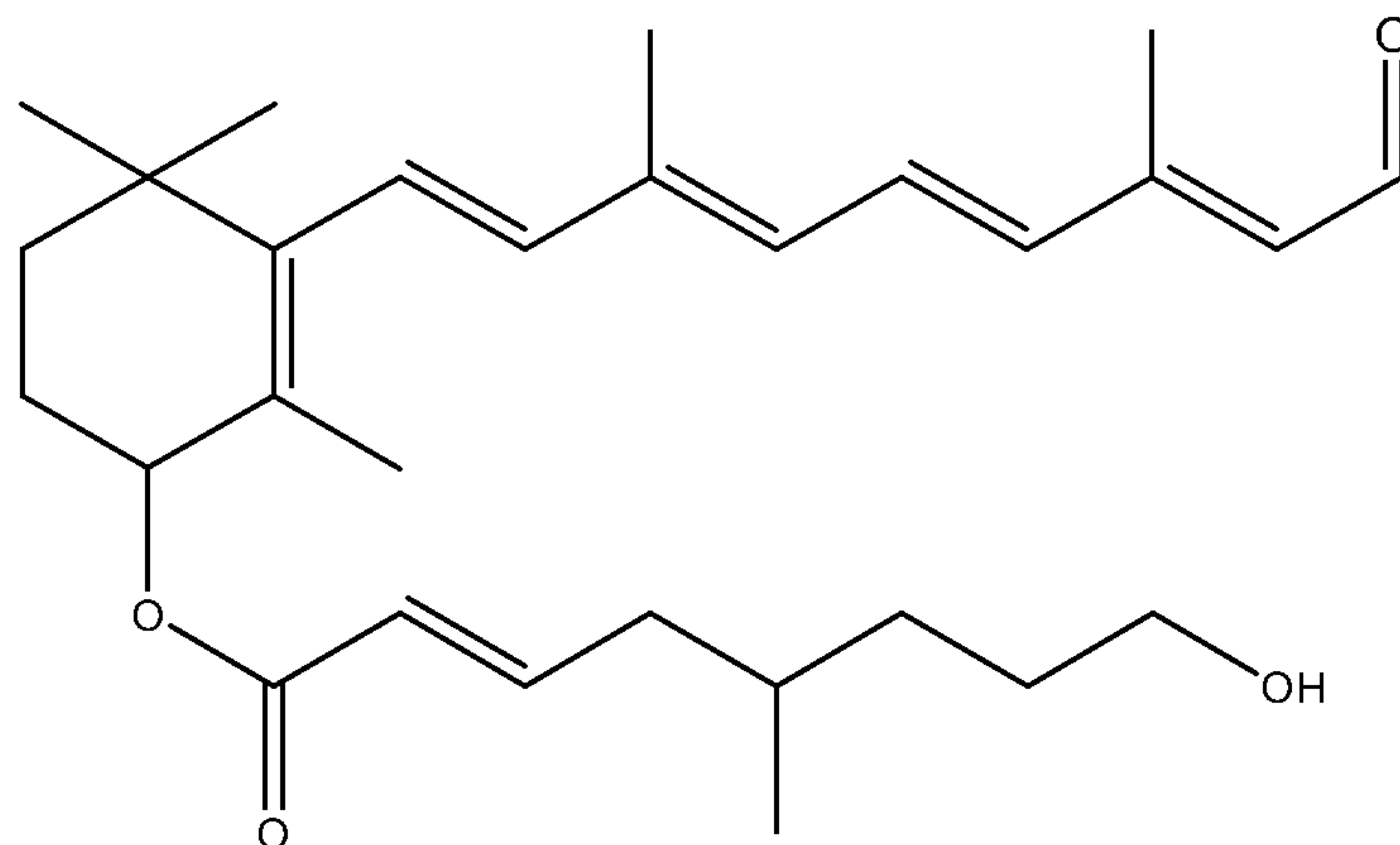
- le 9-[(3-lipoate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal,

10



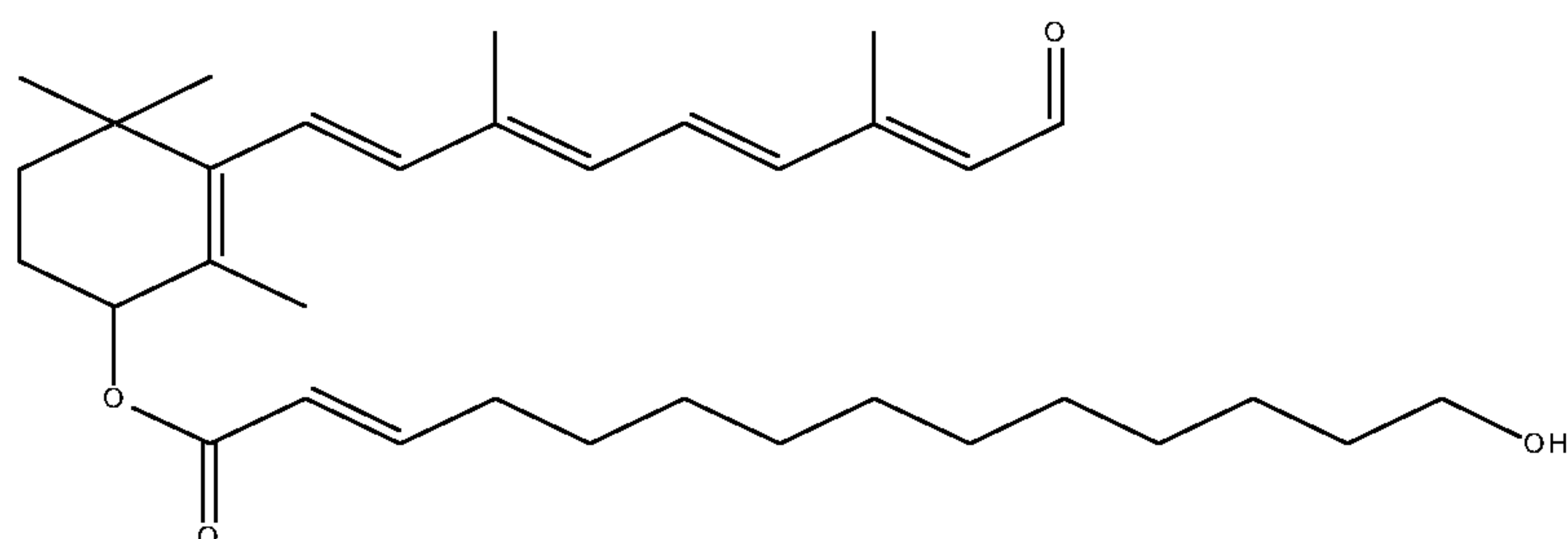
- le 9-[{3-(8-hydroxy-5-méthyl-2-octénoate)}-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal

15

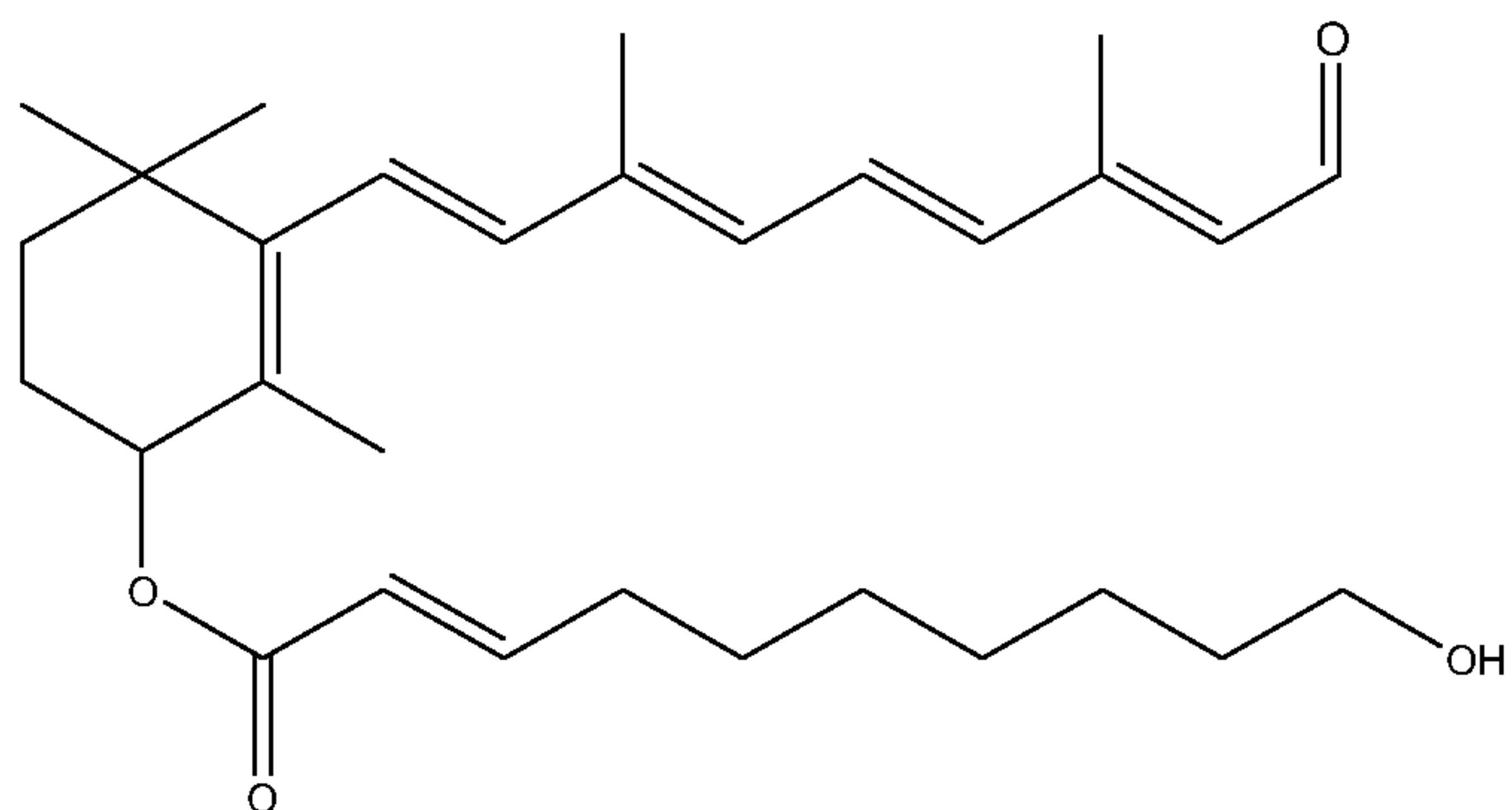


- l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (E)-14-Hydroxy-tetradec-2-enoïque

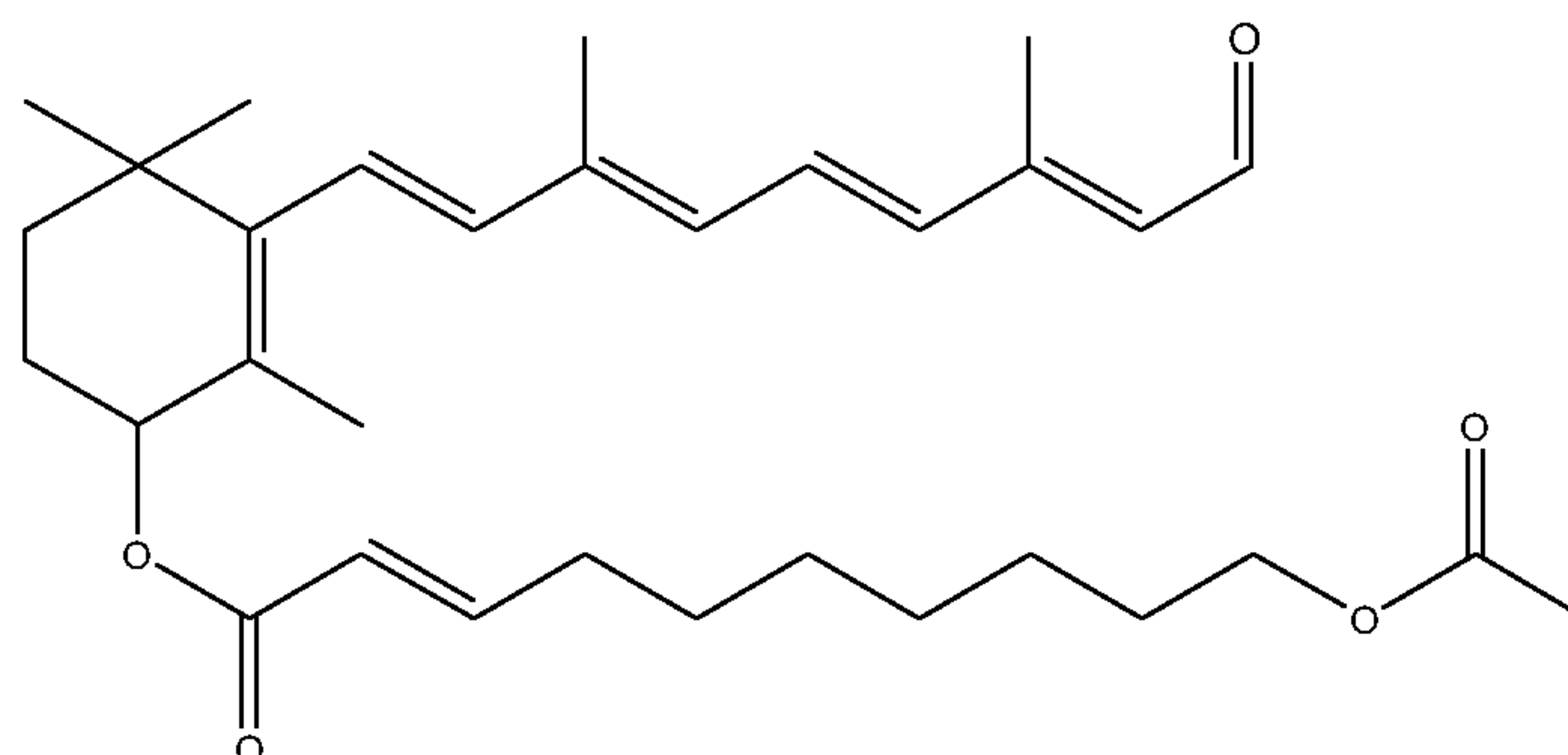
5



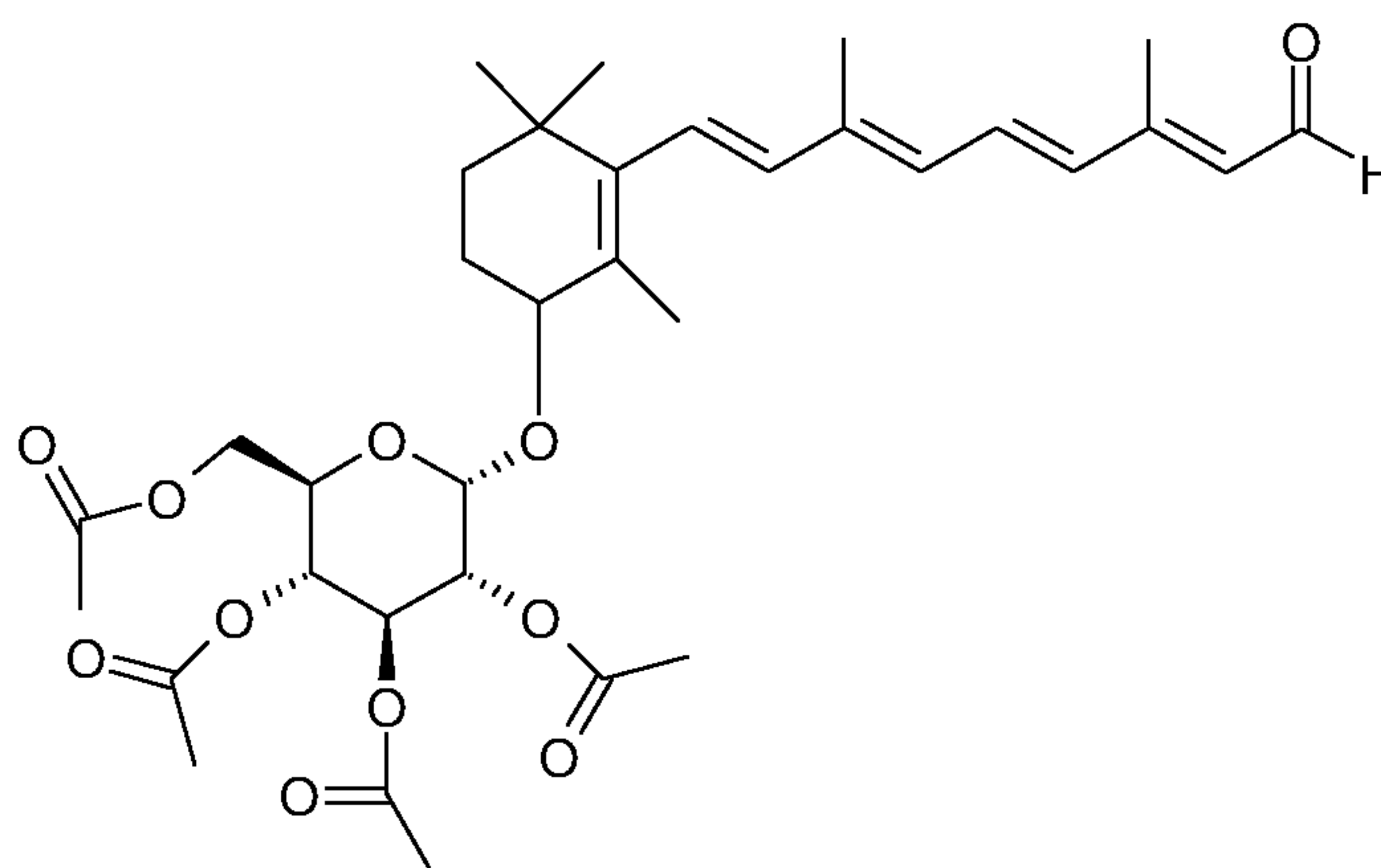
- 10 - l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (E)-10-Hydroxy-dec-2-enoïque



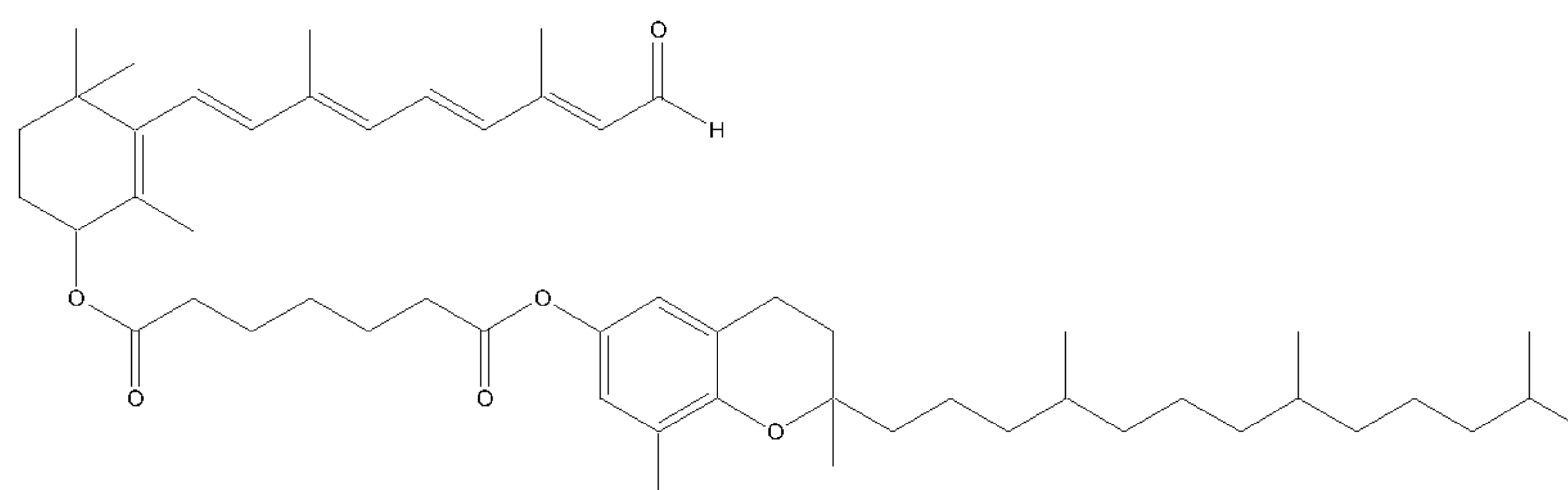
- l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (E)-10-Acetoxy-dec-2-enoïque



- le 9-[3-tétraacétyl glucose)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-
5 nona-2,4,6,8-tétraènal

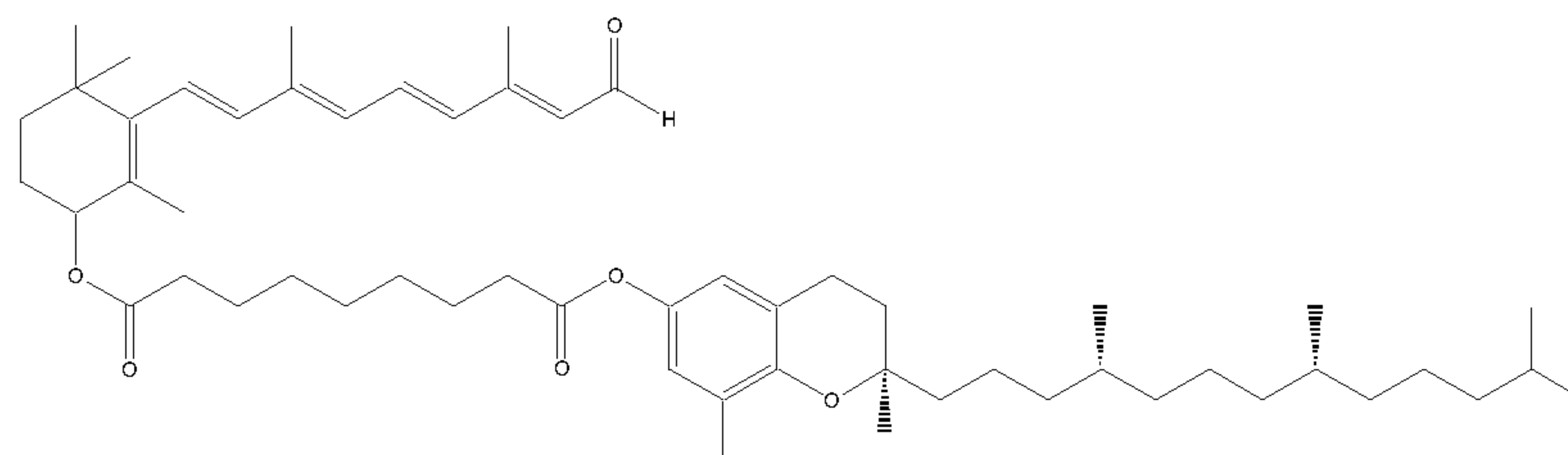


- Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-
10 2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R, 8R)-4,8,12-triméthyl-
tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide heptane dioïque



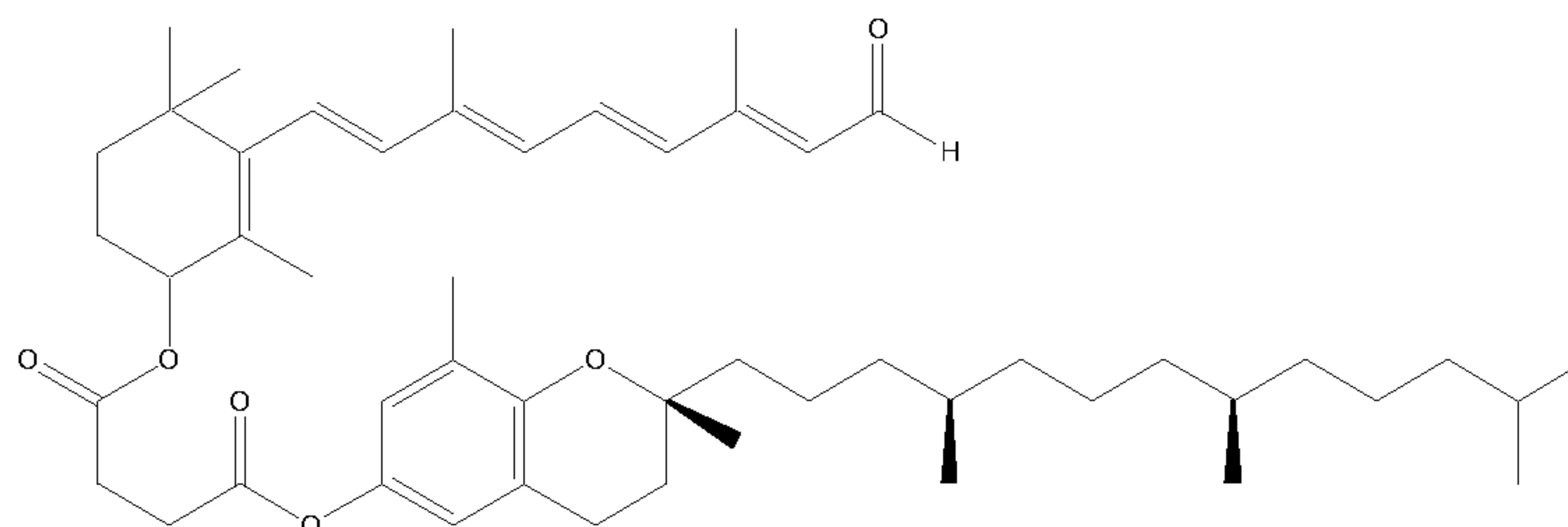
- Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-dimethyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimethyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide nonadioique

5



- Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-dimethyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimethyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide succinique

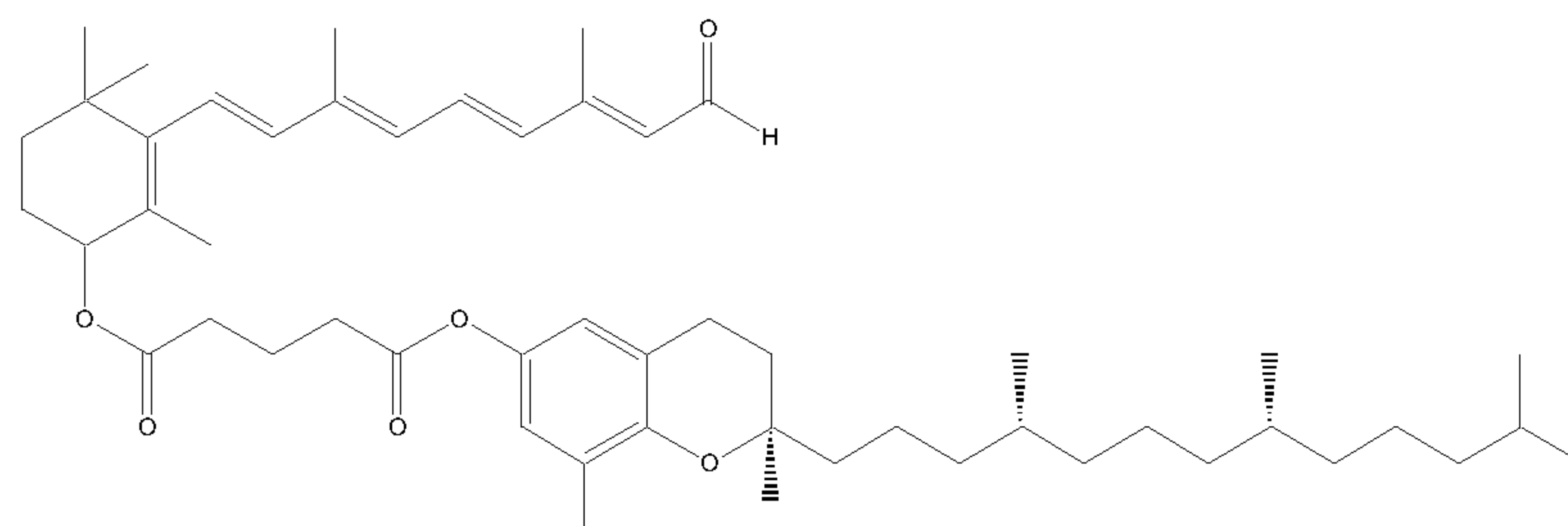
10



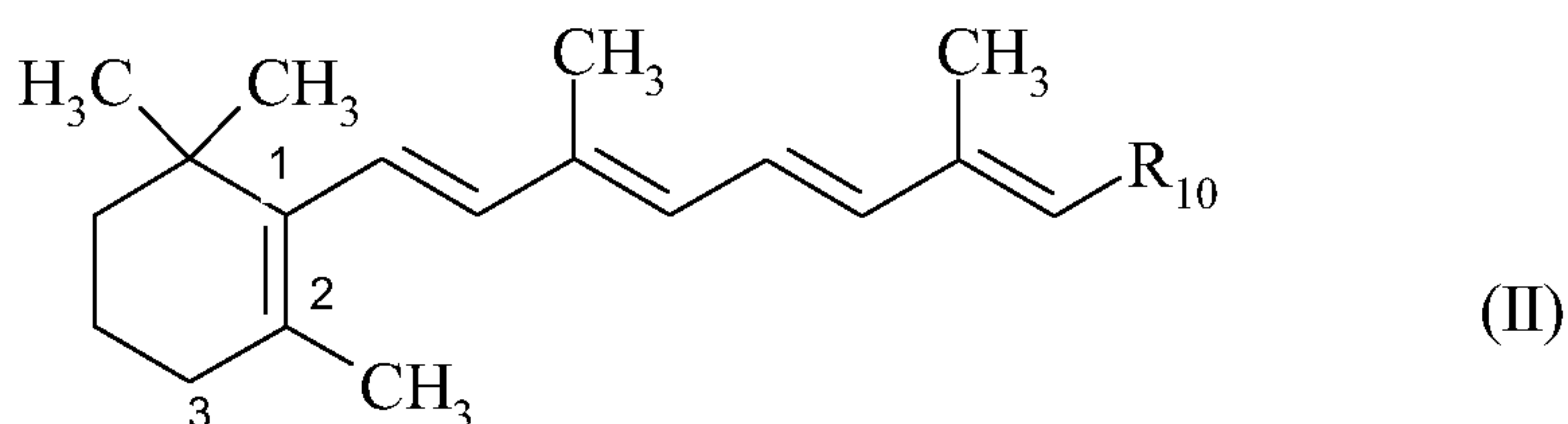
15

- Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-dimethyl-2-((4R,8R)-4,8,12-trimethyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide pentanedioique

20

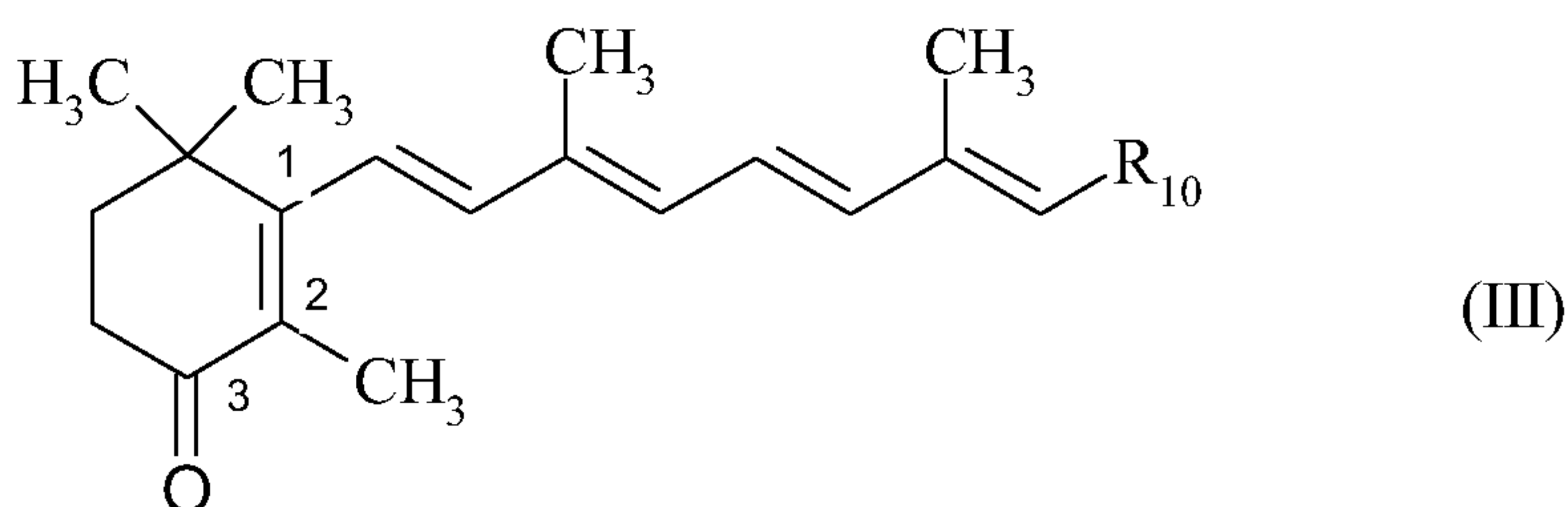


La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que le composé de formule (II) :



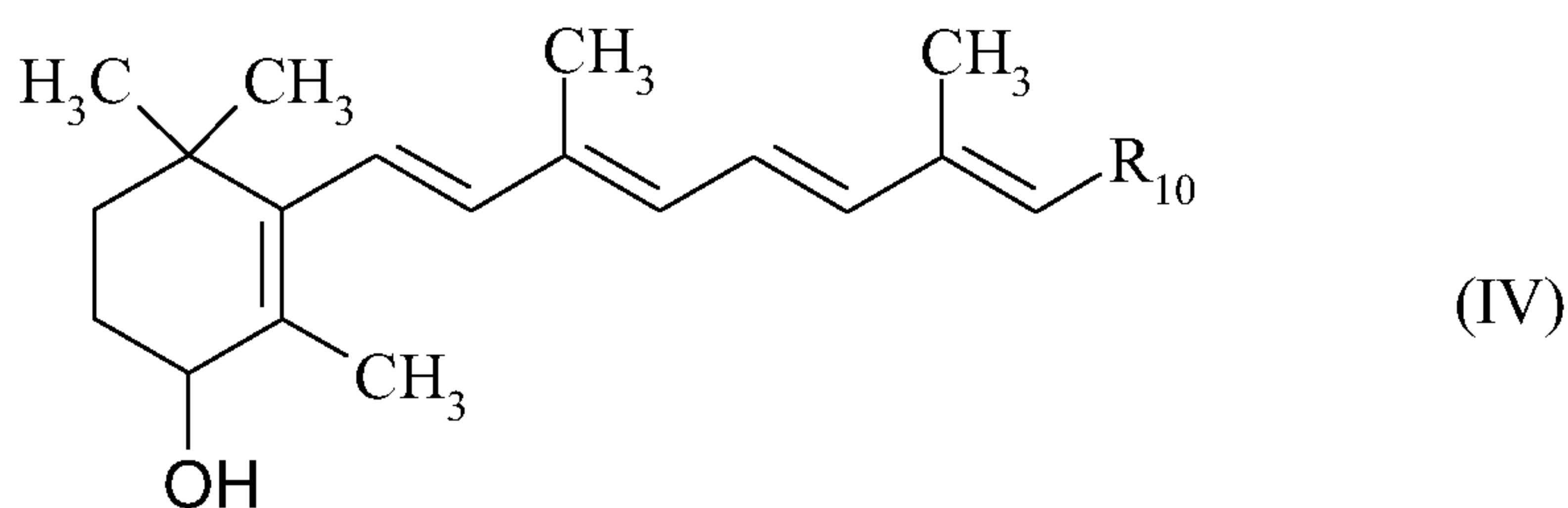
5

dans laquelle R_{10} a la même signification que le radical R_1 défini précédemment, à l'exception du groupement $-CH_2OH$, est soumis à une réaction d'oxydation allylique en position 3, pour conduire à un composé de formule (III) :



10

dans laquelle R_{10} est tel que défini précédemment, dont la fonction carbonyle en position 3 est ensuite réduite en alcool correspondant de formule (IV) :

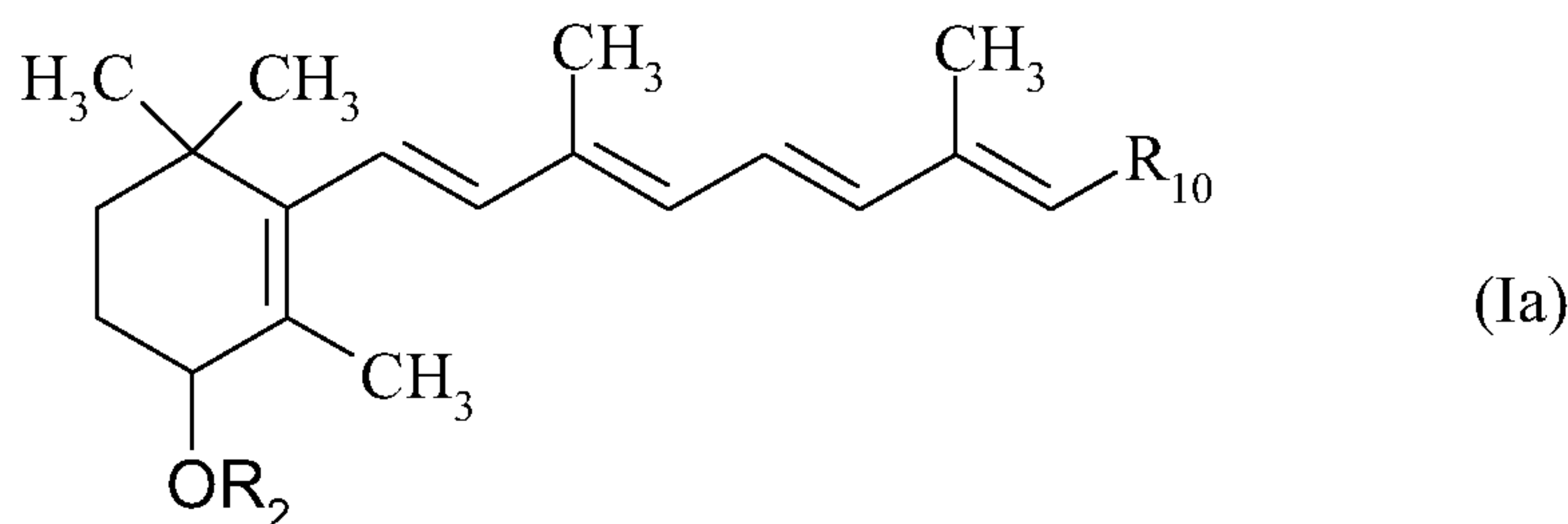


15

composé (IV) qui subit une réaction d'alkylation ou de couplage en milieu alcalin, acide ou neutre, éventuellement en présence d'un agent de couplage, à l'aide d'un réactif de formule R_2-X dans laquelle X représente un groupement hydroxy, ou un atome d'halogène, étant entendu que le groupement hydroxy peut être si nécessaire activé sous la forme d'un groupe partant,

20

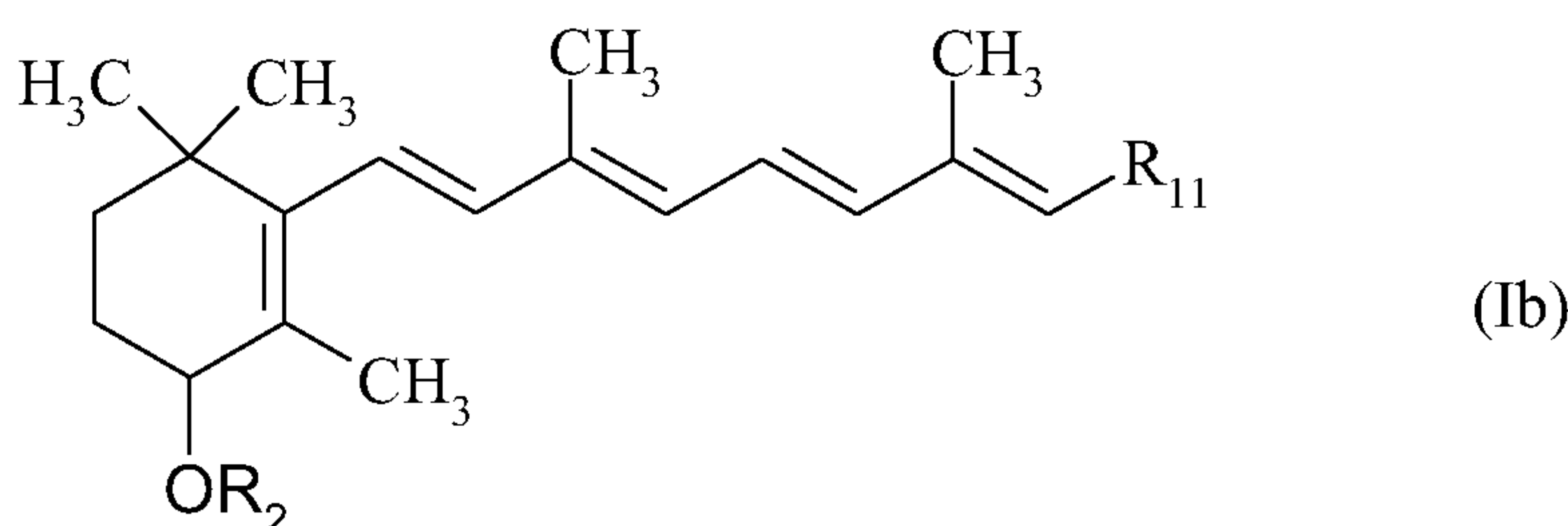
pour conduire à un composé de formule (Ia) :



- 5 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₂ est tel que défini précédemment, et R₁₀ a la même signification que ci-dessus,

qui, lorsque le radical R₁₀ représente un groupement –COOR₃, peut subir une réaction d'hydrolyse ou de réduction pour conduire au composé de formule (Ib) :

10



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R₂ est tel que défini précédemment, et R₁₁ représente un groupement –COOH, ou CH₂OH,

15

étant entendu que les différents groupements présents sur les composés précédents peuvent être à tout moment opportun de la synthèse protégés puis déprotégés en fonction de leurs incompatibilité avec les réactifs utilisés. Les groupements protecteurs susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la présente invention sont

20 choisis parmi les groupements classiquement utilisés, tels que ceux décrits par exemple dans « Protective Group in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3rd Edition, 1999 ».

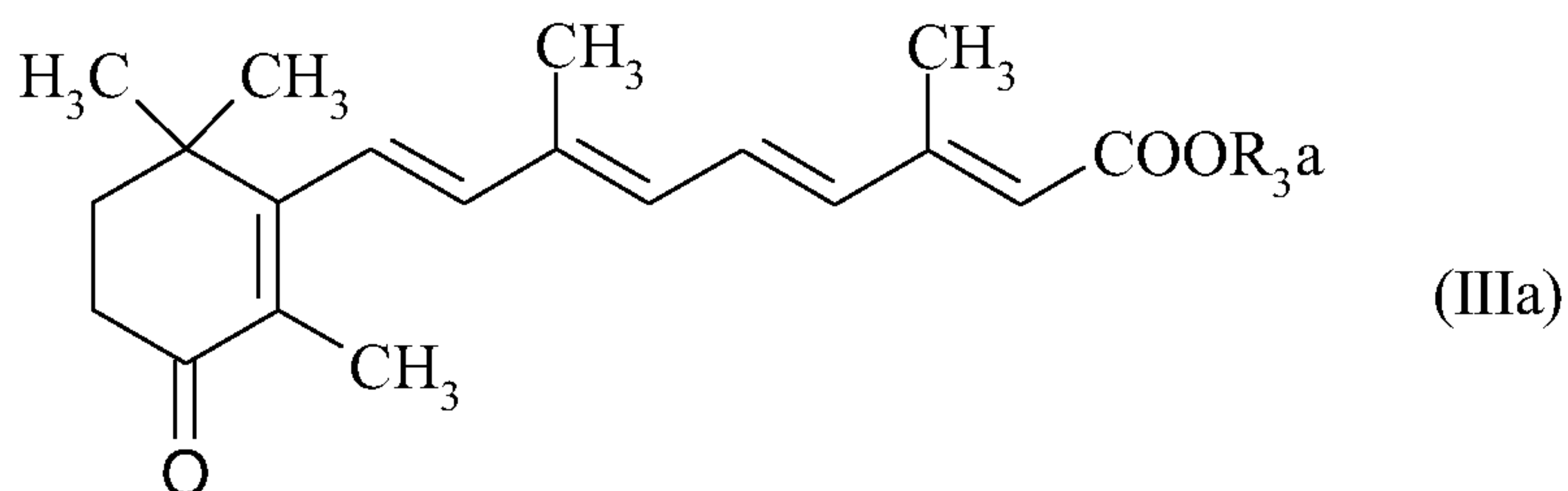
La réaction d'oxydation en position 3 du composé de formule (II) est réalisée à l'aide des oxydants classiques pour les positions allyliques, parmi lesquels on peut citer l'oxyde de sélénium, l'hypochlorite de sodium, l'oxyde de ruthénium, l'oxyde de chrome, et l'oxyde de manganèse. De préférence on utilisera l'oxyde de manganèse. La réaction peut se conduire dans des solvants variés tels que le dichlorométhane, le dichloro-1,2-éthane, le tétrahydrofurane, le pentane, ou l'hexane. La température du milieu réactionnel peut être basse, ambiante, ou à reflux, en fonction du solvant choisi.

La réduction de la fonction carbonyle du composé de formule (III) est réalisée préférentiellement à l'aide d'hydrures, tels que les hydrures d'aluminium, de bore, et plus particulièrement les hydrures d'aluminium encombrés et désactivés, à basse température. De façon avantageuse, on choisira l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H), dans des conditions de températures variant entre -20°C et -70°C, dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane ou le dioxanne, mais aussi dans le toluène.

La réaction d'alkylation du composé de formule (IV) pour conduire aux composés de formule (Ia) ou (Ib) sera par exemple une réaction de Mitsunobu dans laquelle l'agent d'alkylation est un phénol activé par une combinaison de phosphine et de diazocarboxylate, et plus spécifiquement de triphénylphosphine, et de diazodicarboxylate de diisopropyle (DIAD).

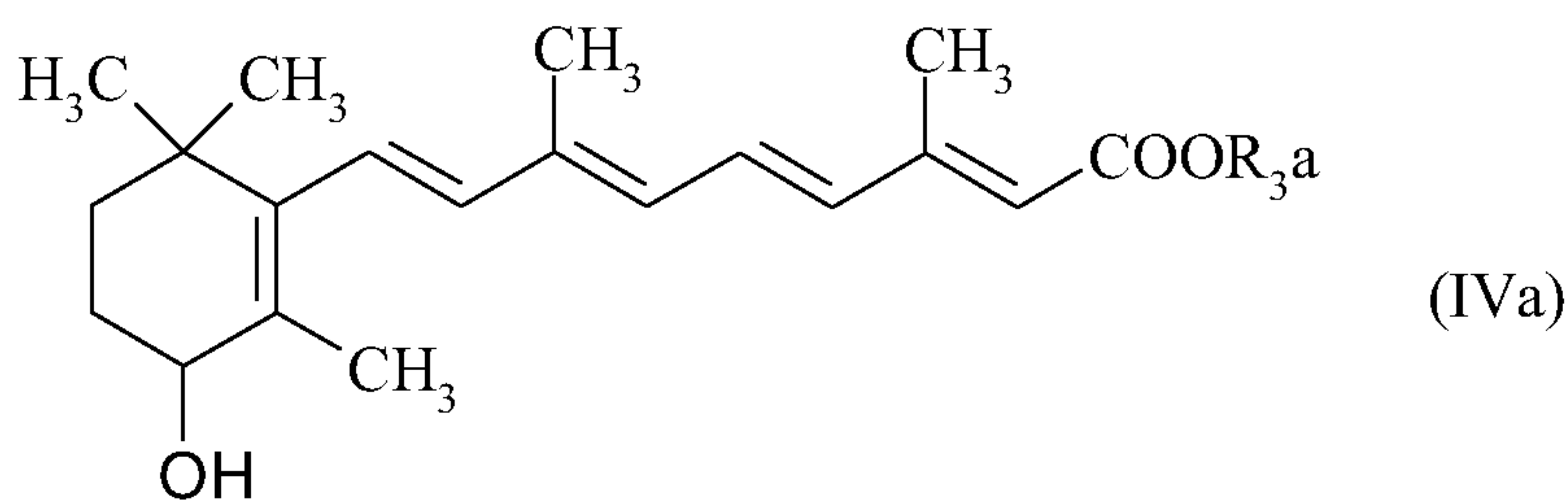
L'hydrolyse ou la réduction optionnelle du groupement R₁₀ présent dans les composés de formule (Ia) peut se faire à l'aide de réactifs classiques, comme par exemple le fluorure de tétrabutylammonium pour l'hydrolyse, et le DIBAL-H pour la réduction.

L'invention concerne également les composés de formule (IIIa) :



- 5 dans laquelle le groupement R_{3a} représente un groupement alkyle C_3 - C_{16} ramifié. Ce composé est mentionné ci-dessus et utilisé comme intermédiaire de synthèse pour l'obtention de certains composés de formule (I).

L'invention concerne aussi les composés de formule (IVa) :



10

dans laquelle R_{3a} représente un groupement alkyle C_3 - C_{16} ramifié, composé mentionné précédemment et utilisé dans le cadre de la présente invention en tant qu'intermédiaire de synthèse pour l'obtention de certains composés de formule (I).

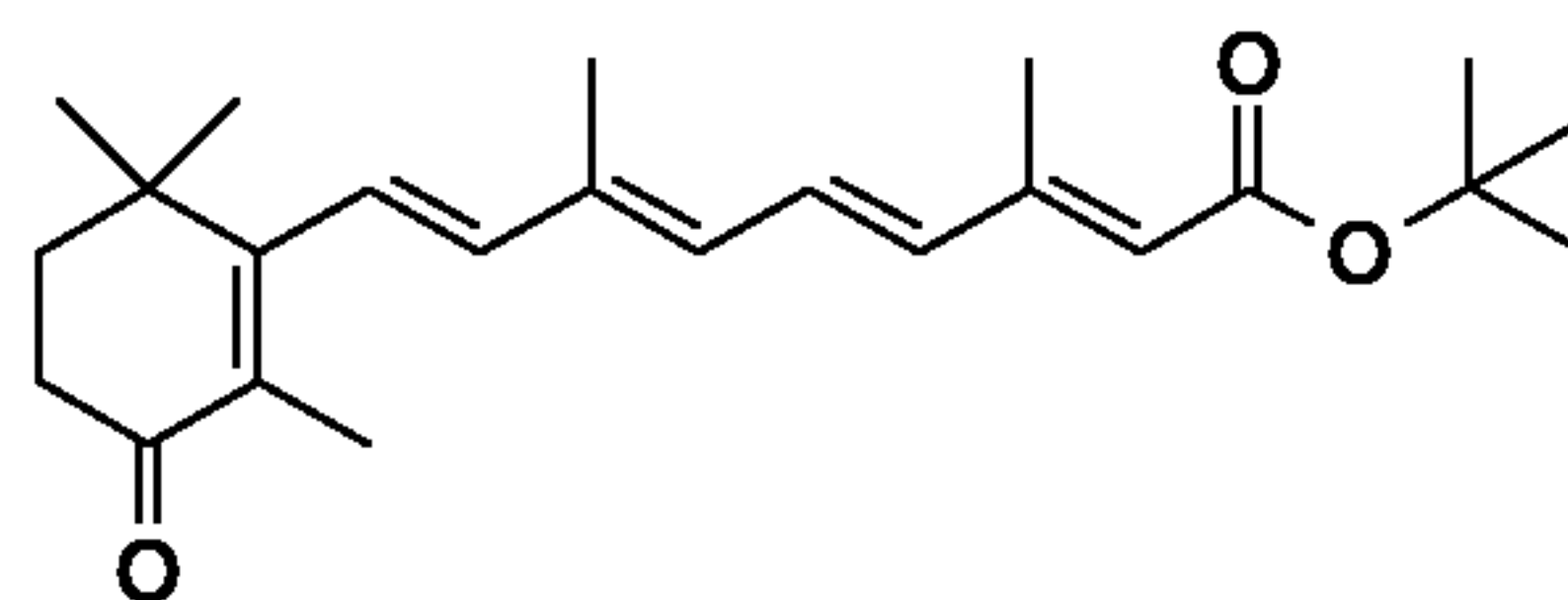
15

Dans un aspect avantageux, dans les composés de formule (IIIa) et (IVa) le groupement R_{3a} représente un groupement tert-butyle.

Parmi ces composés (IIIa, IVa), on peut mentionner plus particulièrement :

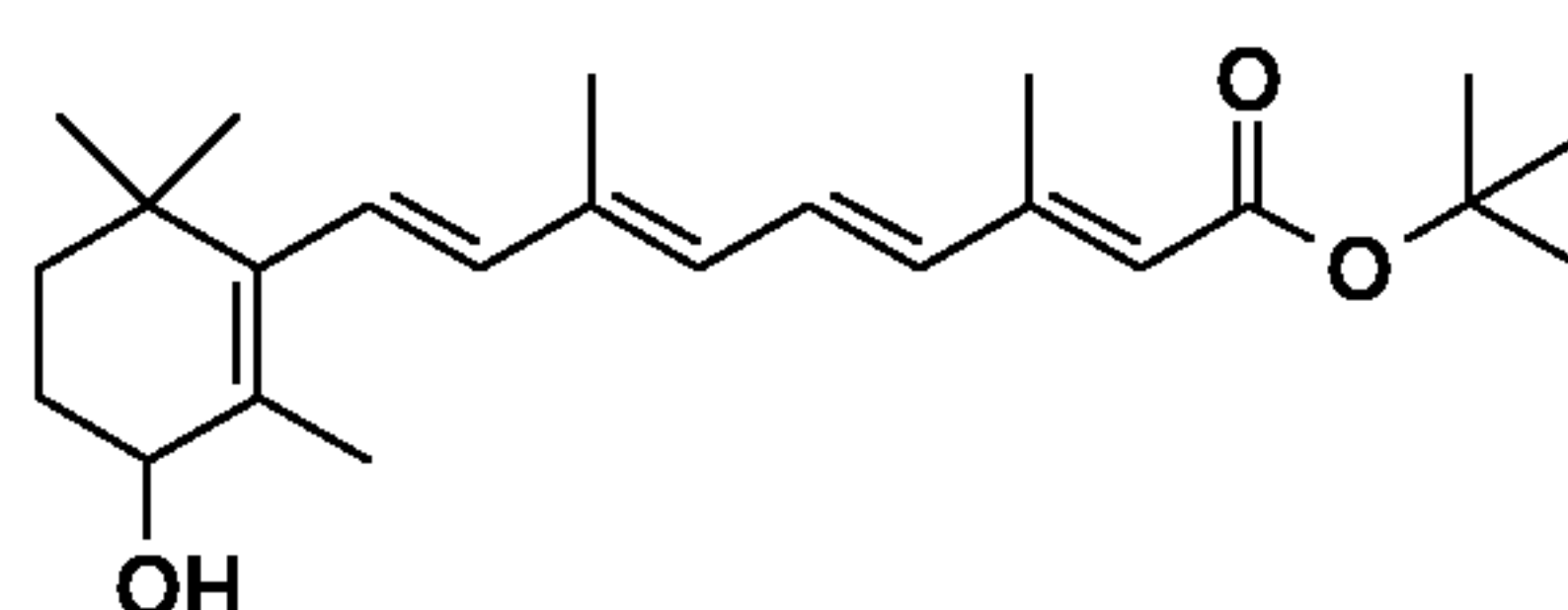
20

- l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-3-oxo-cyclohex-1-ényl)-nona-2,4,6,8-tétraénoïque,



- l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-(3-Hydroxy-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

5



Les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus ont montré de bonnes capacités à inhiber la production de la mélanine par les mélanocytes, démontrant ainsi leur intérêt dans les domaines cosmétique et/ou dermatologique.

La présente invention concerne ainsi une composition, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans un milieu physiologiquement acceptable.

La composition selon l'invention est notamment destinée à une application topique; elle comprend par ailleurs un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau y compris éventuellement le cuir chevelu, les muqueuses, les cheveux, les poils et/ou les yeux et peut constituer notamment une composition cosmétique ou dermatologique.

20

Les dérivés selon l'invention, seuls ou en mélange, ainsi que la composition les comprenant, peuvent être utilisés en application topique sur la peau, les poils et/ou les cheveux.

La quantité de dérivés utilisable dans le cadre de l'invention dépend bien évidemment de l'effet recherché.

25

A titre d'exemple, cette quantité peut aller par exemple de 0,01% à 5% en poids, de préférence de 0,05 % à 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) ont l'avantage d'être très peu toxiques, et ont montré
5 de bonnes propriétés inhibitrices de la production de mélanine par les mélanocytes. De plus ils présentent des effets secondaires moindres (sécheresse de la peau et inflammation) que des produits de référence utilisés couramment comme par exemple l'acide rétinoïque ou d'autres acides de synthèse du même type. En outre leur stabilité se trouve également améliorée.

10

Un autre aspect de l'invention concerne un procédé cosmétique de blanchiment et/ou d'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux comprenant l'application sur la peau et/ou les poils et/ou les cheveux, d'une composition cosmétique contenant au moins un composé de formule (I) telle que
15 définie précédemment.

L'invention concerne également un procédé cosmétique pour éliminer les taches pigmentaires brunâtres et/ou les taches de sénescence de la peau humaine, comprenant l'application sur la peau, d'une composition cosmétique contenant au
20 moins un composé de formule (I) telle que définie précédemment.

Dans une variante, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) en tant que médicament.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de
25 formule (I) telle que définie précédemment, pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à dépigmenter la peau et/ou les poils et/ou les cheveux.

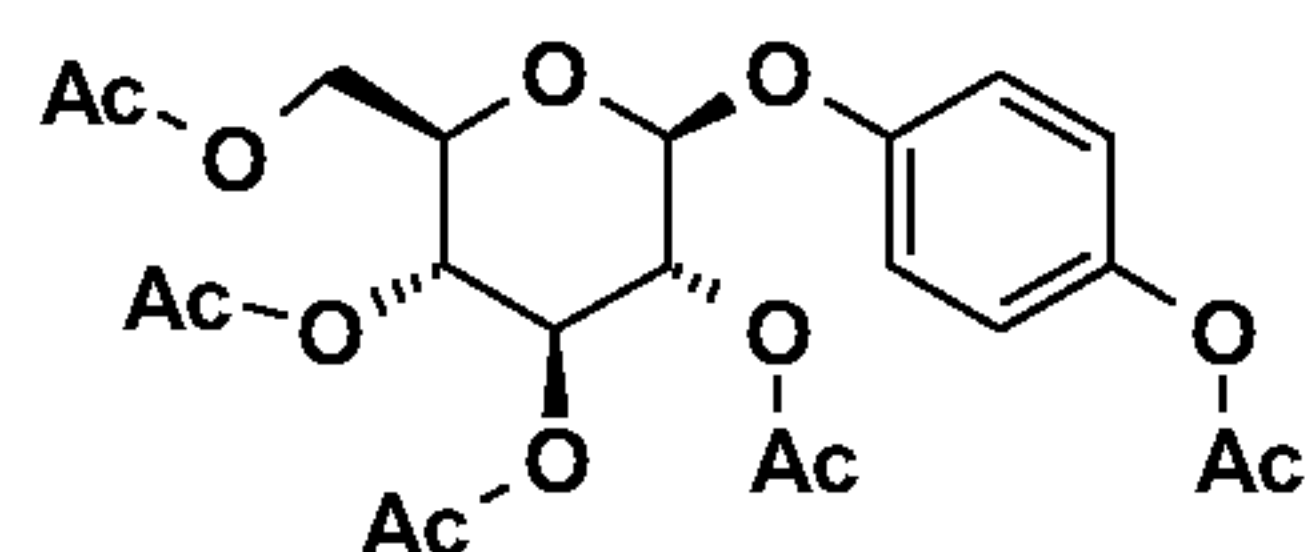
L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de formule (I) telle que définie précédemment, seul ou en combinaison
30 avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on peut mentionner plus particulièrement celles convenant à une administration orale, parentérale, nasale, per- ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire, respiratoire, et par exemple les comprimés, ou dragées, les comprimés sublinguaux, les sachets, les capsules, les
5 gélules, les suppositoires, et les ampoules injectables ou buvables.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée. Les composés sont, selon le cas, cités en noms chimiques ou en noms CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook).

Préparation A

- **Etape 1 : Arbutine peracétylée :**

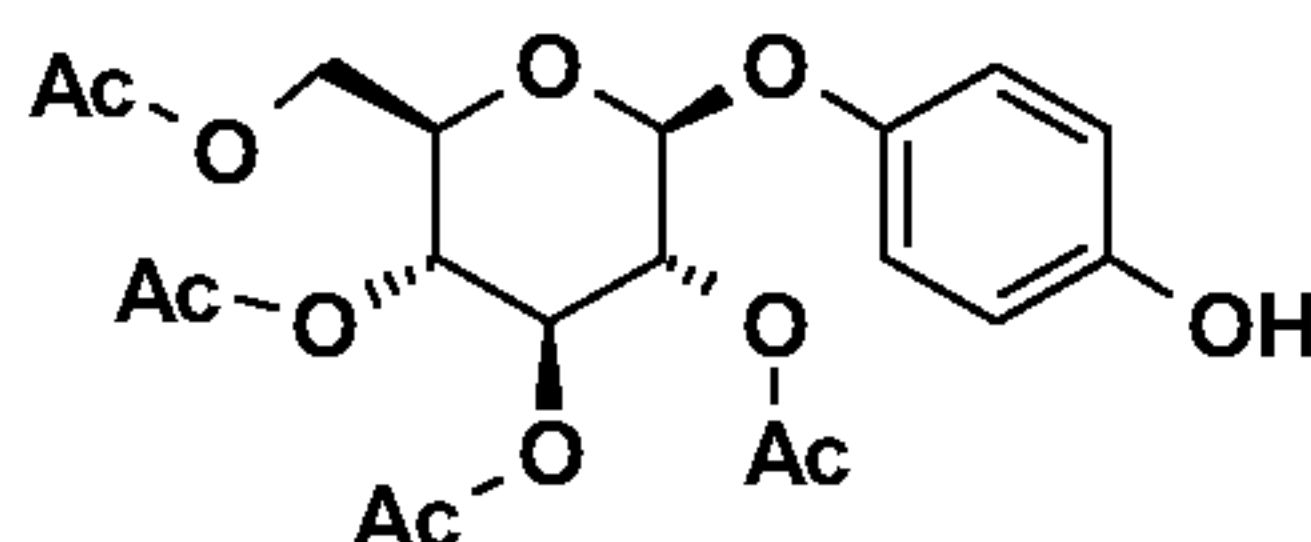


5 15g (55.1 mmol) d'Arbutine sont solubilisés dans 7 volumes de pyridine, puis 55ml
(0.5 mol) d'Anhydride acétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant
18h. Après concentration à moitié volume, le milieu est coulé lentement dans 100
volumes d'eau distillée sous agitation vigoureuse. Le solide blanc formé est filtré,
lavé avec de l'eau et séché sous vide à 30°C pour conduire à 25.9g (53.7 mmol) de
10 solide blanc..

R_f = 0.4 (toluène / acétate d'éthyle 1/1)

- **Etape 2 : Arbutine tétraacétylée :**

15



25.9g (53.7 mmol) d'Arbutine péracétylée sont solubilisés dans 10 volumes de
méthanol et 10 volumes de tétrahydrofurane, sous flux d'azote et à l'abri de la
20 lumière. Une pointe de spatule de carbonate de potassium est ajoutée et le milieu est
agité pendant 1h30. Le suivi sur chromatographie en couche mince est régulier pour
stopper la réaction avant une totale désacétylation. Après hydrolyse par 2 volumes
de HCl 1M, le milieu est extrait par du dichlorométhane. Les phases organiques
sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et
25 concentrées sous vide pour conduire à 18g (40.9 mmol) de solide blanc.

R_f = 0.6 (toluène / acétate d'éthyle 1/1)

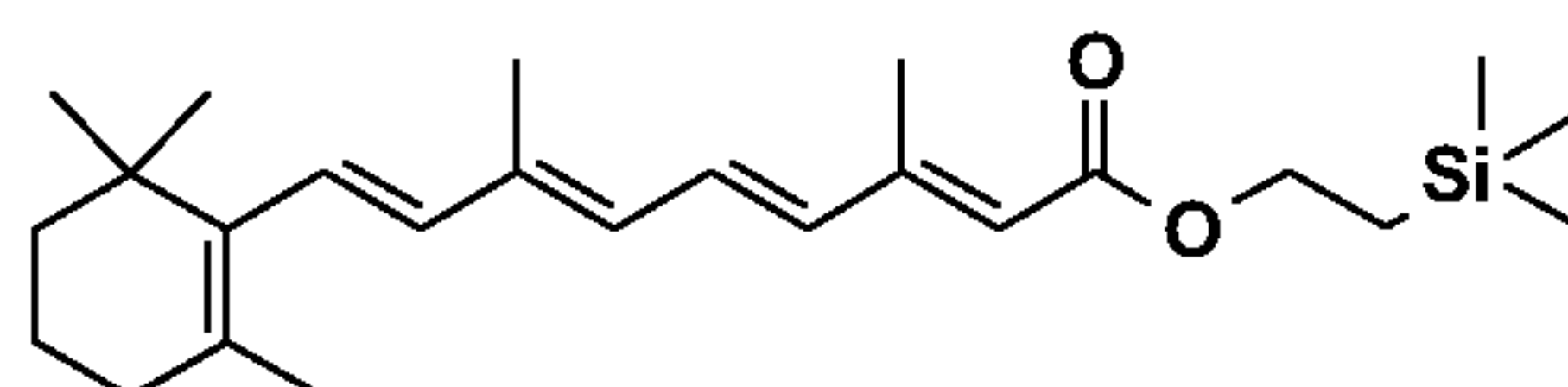
Exemple 1

Ester de 2-triméthylsilanyl-éthyle de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6-triméthyl-3-[4-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacétoxy-6-acétoxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

- **Etape 1 :**

Ester de 2-triméthylsilanyl-éthyle de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-nona-2,4,6,8-tétraénoïque

10



40g (0.13 mol) d'acide rétinol sont solubilisés dans 65 volumes d'acétate d'éthyle, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. A 0°C, 27.5g (0.13 mol) de dicyclohexylcarbodiimide, 19.3ml (0.136 mol) de triméthylsilyléthanol et 6.3g (0.05 mol) de diméthylaminopyridine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous vide. 30g d'un produit brut sont purifiés sur colonne de silice, éluée par du toluène pour conduire à 22g (0.055 mol) d'un solide jaune.

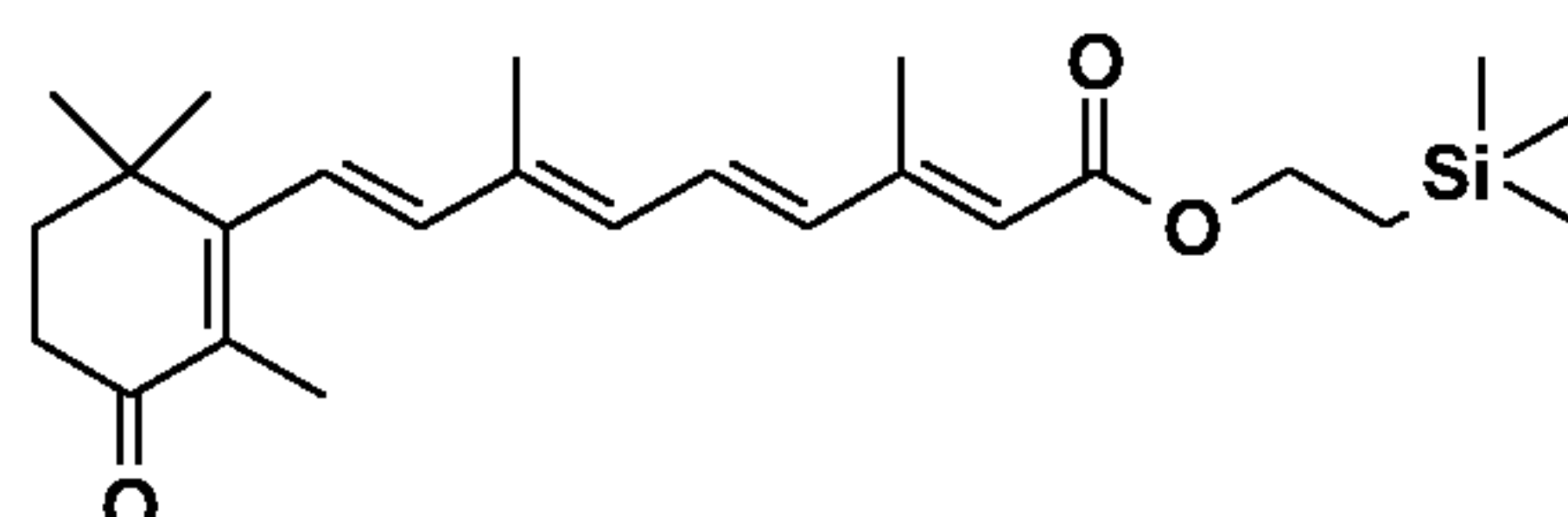
20

R_f=0.8 (heptane / acétate d'éthyle 8/2)

- **Etape 2 :**

Ester de 2-triméthylsilanyl-éthyle de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-3-oxo-cyclohex-1-ényl)-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

25



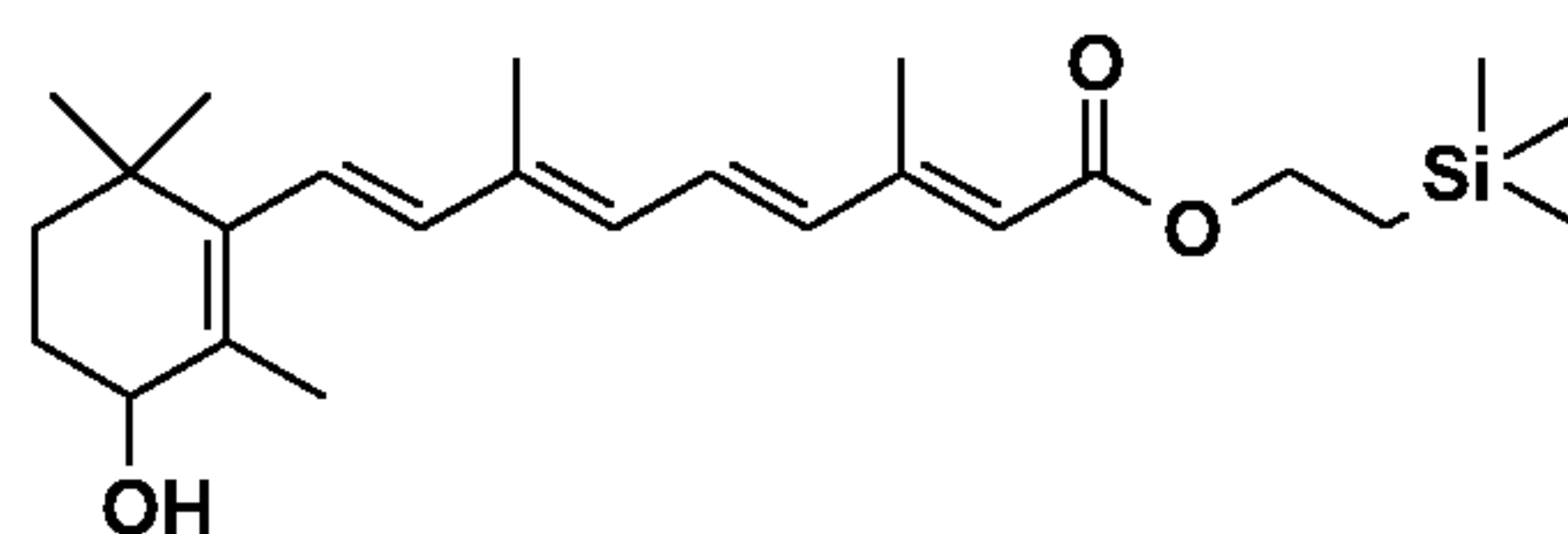
22g (55.0 mmol) du composé décrit à l'étape 1 sont solubilisés dans 40 volumes de dichlorométhane, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. 329g (3.78 mol) d'oxyde manganèse sont ajoutés et le mélange est agité pendant 24h. Le milieu est
5 filtré sur célite, concentré sous vide. 25g de produit brut sont purifiés sur colonne de silice, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle pour conduire à 14.3g (34.5 mmol) d'un solide orange.

R_f = 0.5 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

10

• **Etape 3 :**

Ester de 2-triméthylsilanyl-éthyle de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-(3-Hydroxy-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.



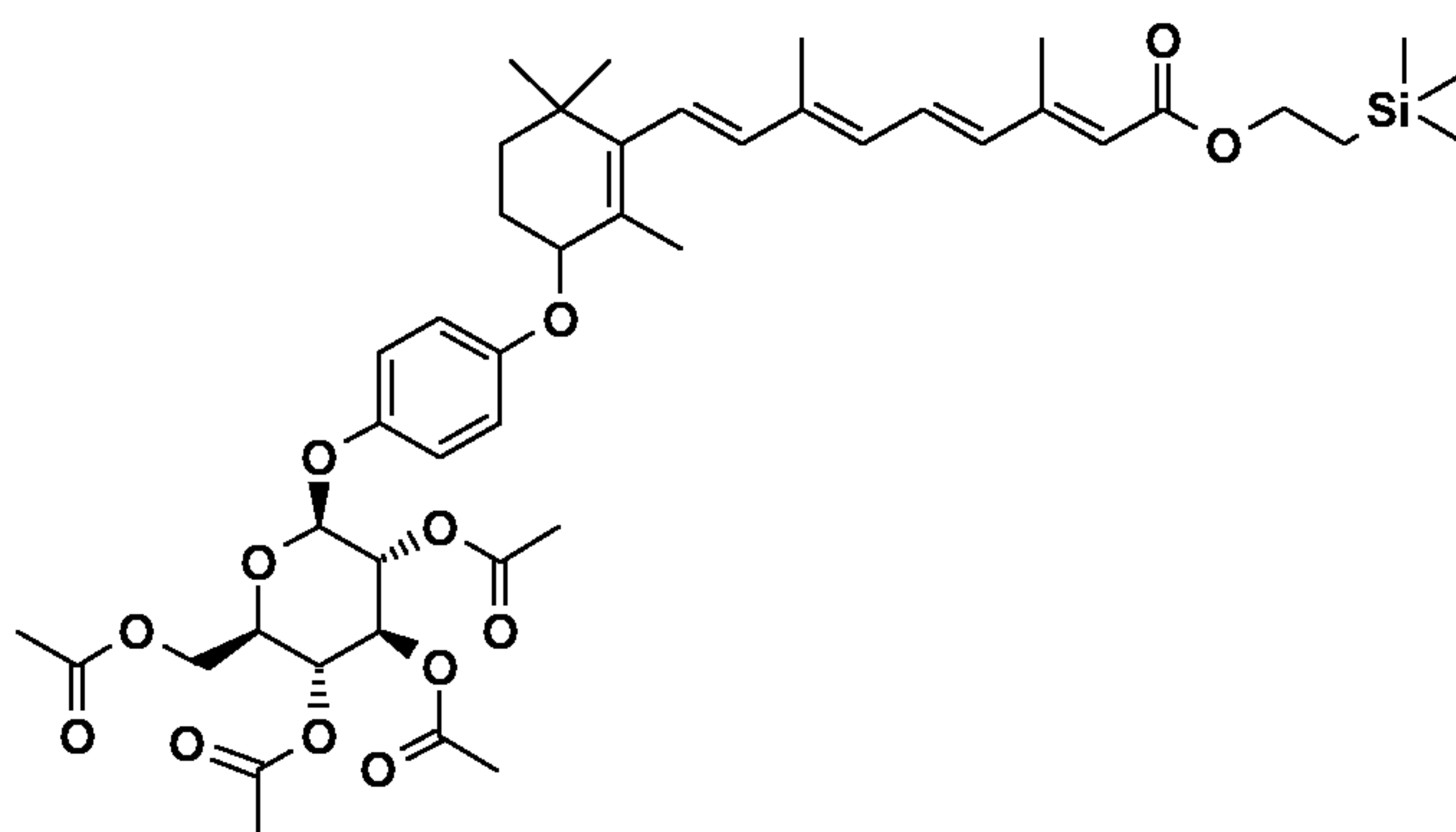
15

14.3g (34.5 mmol) décrit à l'étape 2 sont solubilisés dans 10 volumes de tétrahydrofurane, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. Le milieu est refroidi à -78°C et 29 ml (35.2 mmol) d'une solution de Dibal-H à 20% dans le toluène sont
20 additionnés goutte-à-goutte en contrôlant la température à -78°C. Le milieu est agité pendant 5h. 20 volumes d'une solution saturée de sels de Rozen sont ajoutés lentement à -78°C. Le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, et concentrées sous vide. 16g de produit brut sont purifiés sur colonne de silice, éluée par un
25 gradient heptane / acétate d'éthyle pour conduire à 10g (24.0 mmol) d'un solide jaune.

R_f = 0.4 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

• Etape 4 :

Ester de 2-triméthylsilanyl-éthyle de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6-triméthyl-3-[4-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacétoxy-6-acétoxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.



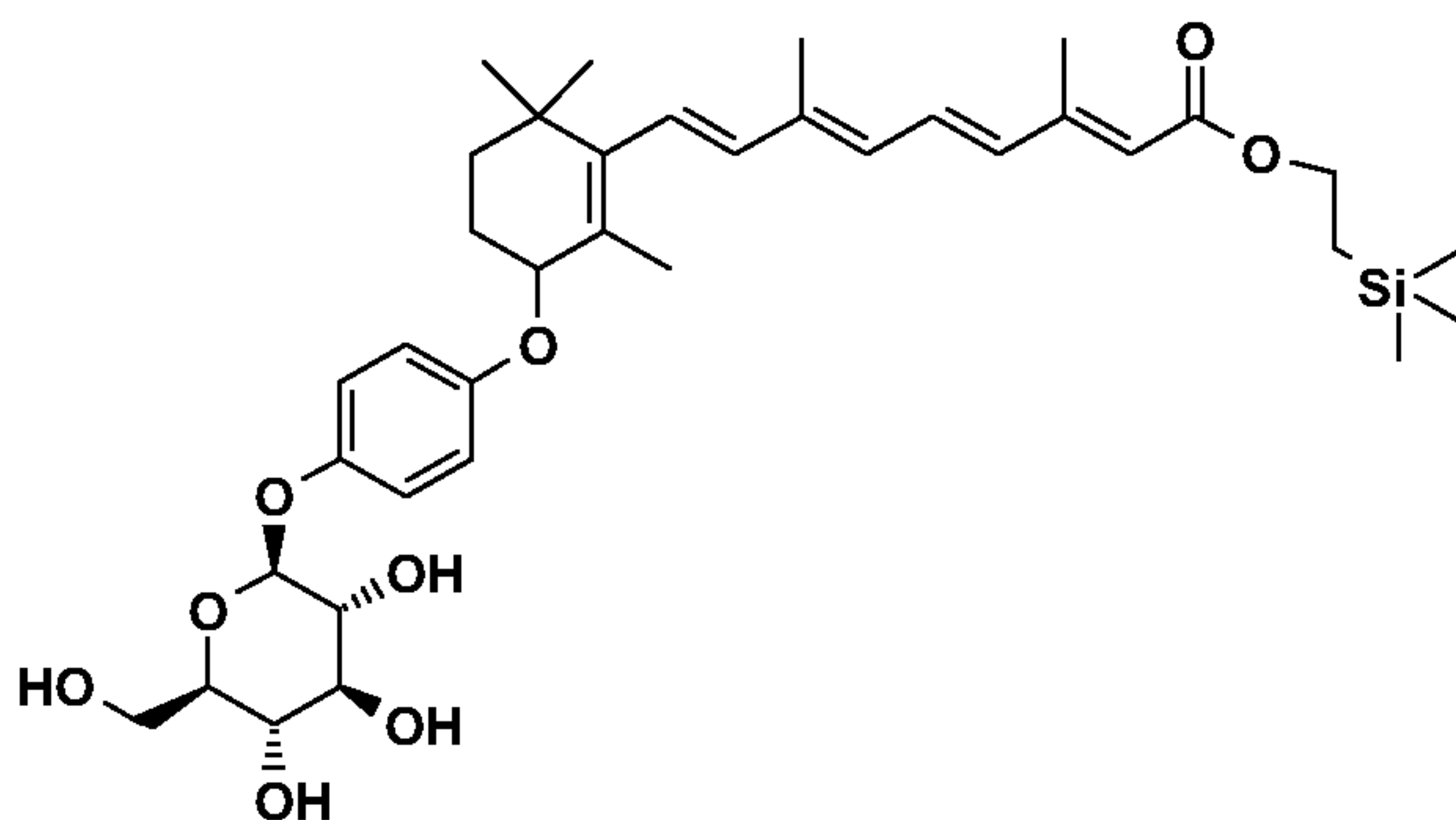
11.8g (26.8 mmol) d'Arbutine tetraacétylée (voir préparation A) sont solubilisés dans 10 volumes de tétrahydrofurane et 3 volumes de toluène, sous flux d'azote. A -5°C, une solution fraîchement préparée de 5.2ml (29.5 mmol) de diisopropyl azodicarboxylate avec 10.4g (40.2 mmol) de triphénylphosphine dans 10 volumes de toluène, est additionnée goutte-à-goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 10 minutes, puis, à l'abri de la lumière, 5g (12.0 mmol) du composé décrit à l'étape 3 dans 10 volumes de toluène sont additionnés lentement. Le mélange est agité pendant 20h. Le milieu est concentré sous vide et le résidu est purifié sur colonne de silice, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle pour conduire à 3.0g (3.6 mmol) d'un solide jaune.

R_f = 0.3 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 861 ([MH⁺] calculé 839)

Exemple 2

Ester de 2-triméthylsilanyl-éthyle de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6-triméthyl-3-[4-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.



0.5g (0.6 mmol) de composé de l'exemple 1 sont solubilisés, à l'abri de la lumière, dans 4 volumes de tétrahydrofurane. 3 volumes de méthanol sont alors ajoutés ainsi qu'une pointe de spatule de carbonate de potassium. Le mélange est agité pendant 6h. Après hydrolyse à l'eau distillée, le milieu est concentré, puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide pour conduire à 30 mg (0.04 mmol) d'un solide jaune pâle.

R_f = 0.1 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

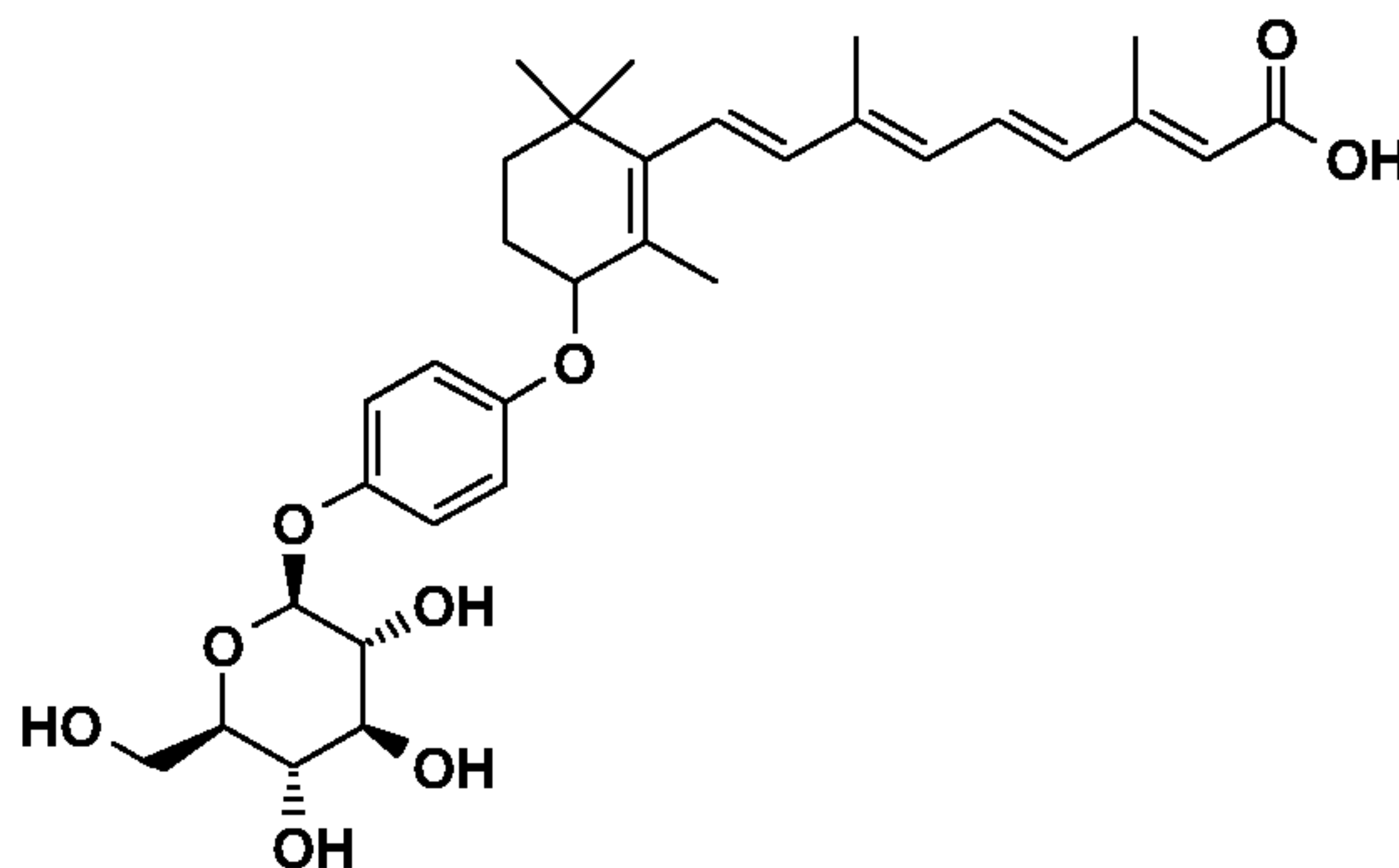
Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 693 ([MH⁺] calculé 671)

20

Exemple 3

Acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6-triméthyl-3-[4-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

25



0.5g (0.6 mmol) de composé de l'exemple 1 sont mis en suspension dans 10 volumes d'éthanol, à l'abri de la lumière. 0.3ml (0.6 mmol) d'une solution de soude 2M sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est agité pendant 7h. 1.8ml de soude 2M sont à nouveau ajoutés. Après hydrolyse acide (HCl 6N), jusqu'à pH =5.8, le milieu est filtré et le résidu solide séché sous vide pour conduire à 0.07g (0.12 mmol) d'un solide jaune pâle.

R_f = 0.1 dichlorométhane / méthanol 9/1)

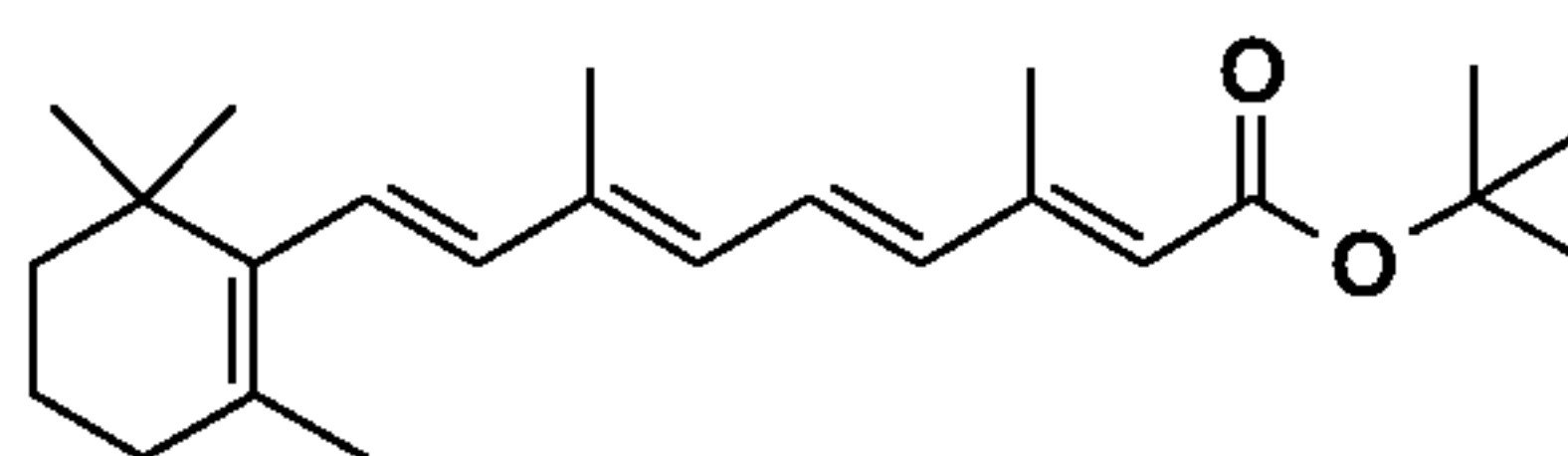
Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 593 ([MH⁺] calculé 571)

Exemple 4

Ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-Méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

• Etape 1 :

Ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.



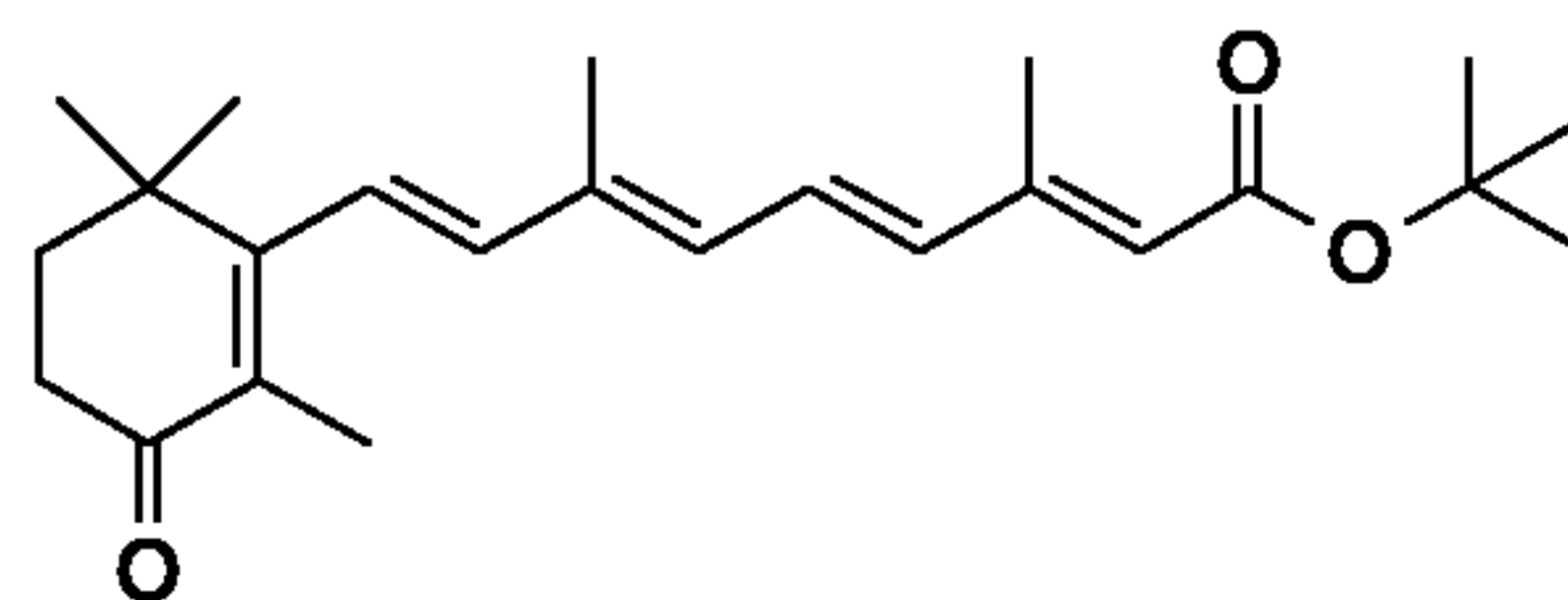
9.1g (30.3 mmol) d'acide rétinoïque sont solubilisés dans 10 volumes de dichlorométhane. A température ambiante, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière, 14g (69.6 mmol) de 2-*tert*-butyl-1,3-diisopropyl-isourée sont ajoutés. Le milieu est agité pendant 18h. Le suivi sur chromatographie en couche mince révèle la fin de la réaction (révélation UV). Les sels d'urée sont alors filtrés, le filtrat est concentré à l'abri de la lumière et purifié sur colonne de silice avec, pour éluant, heptane / acétate d'éthyle 9/1 à l'abri de la lumière pour conduire à 10.4g (29.2 mmol) d'une huile pâteuse.

10 R_f = 0.4 (heptane / acétate d'éthyle 8/2)

- **Etape 2 :**

Ester *tert*-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-3-oxo-cyclohex-1-ényl)-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

15

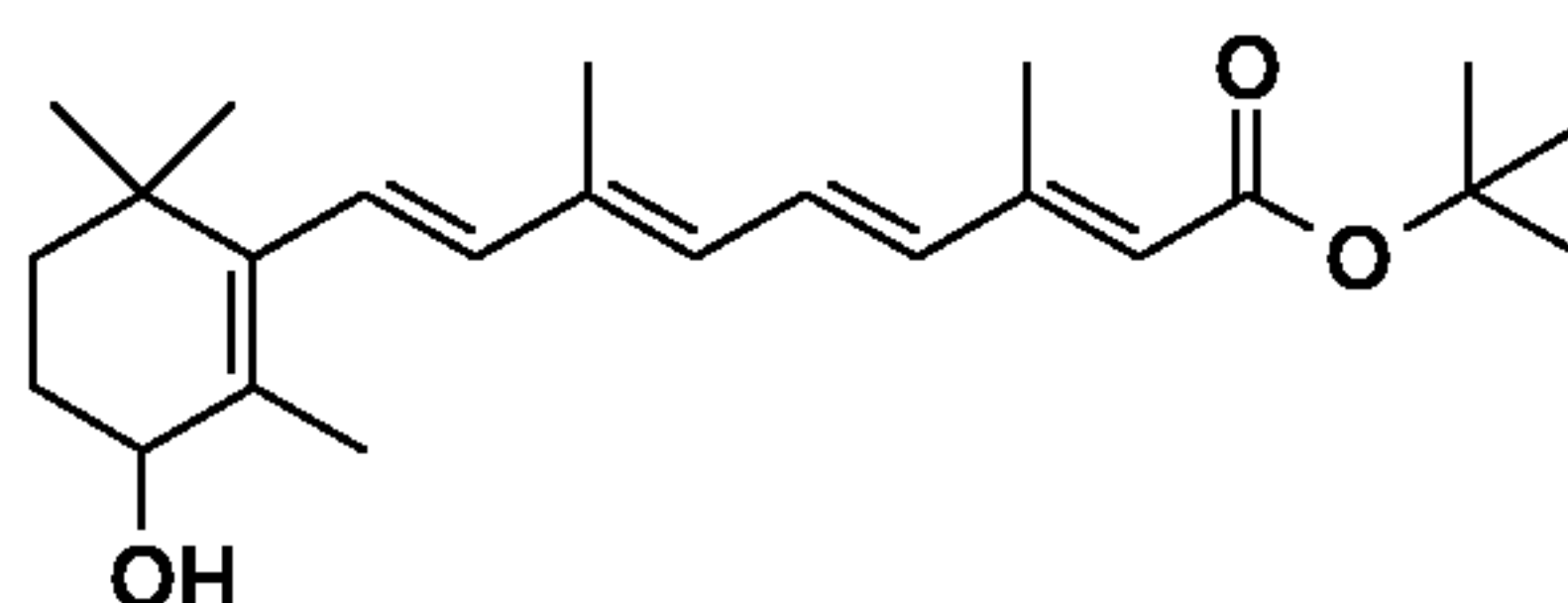


10.4g (29.2 mmol) du composé de l'étape 1 sont solubilisés dans 40 volumes de dichlorométhane, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. 114g (131 mmol) d'oxyde manganèse sont ajoutés et le mélange est agité pendant 72h. Le milieu est filtré sur célite, concentré sous vide et purifié sur colonne de silice par un mélange heptane / acétate d'éthyle 9/1. Après cristallisation, 10g (27.0 mmol) de solide orange sont obtenus.

25 R_f = 0.5 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

- **Etape 3 :**

Ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-(3-Hydroxy-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.



5

10g (27.0 mmol) du composé de l'étape 2 sont solubilisés dans 10 volumes de tétrahydrofurane, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. Le milieu est refroidi à -78°C et 23 ml (27.5 mmol) d'une solution de Dibal-H à 20% dans le toluène sont additionnés goutte-à-goutte en contrôlant la température à -78°C. Le milieu est agité pendant 3h. A -60°C, 20 volumes d'une solution saturée de sels de Rozen sont ajoutés. Le milieu est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, et concentrées sous vide. 15g de produit brut sont purifiés sur colonne de silice, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle pour conduire à 6.8g (18.3 mmol) d'une huile jaune pâteuse.

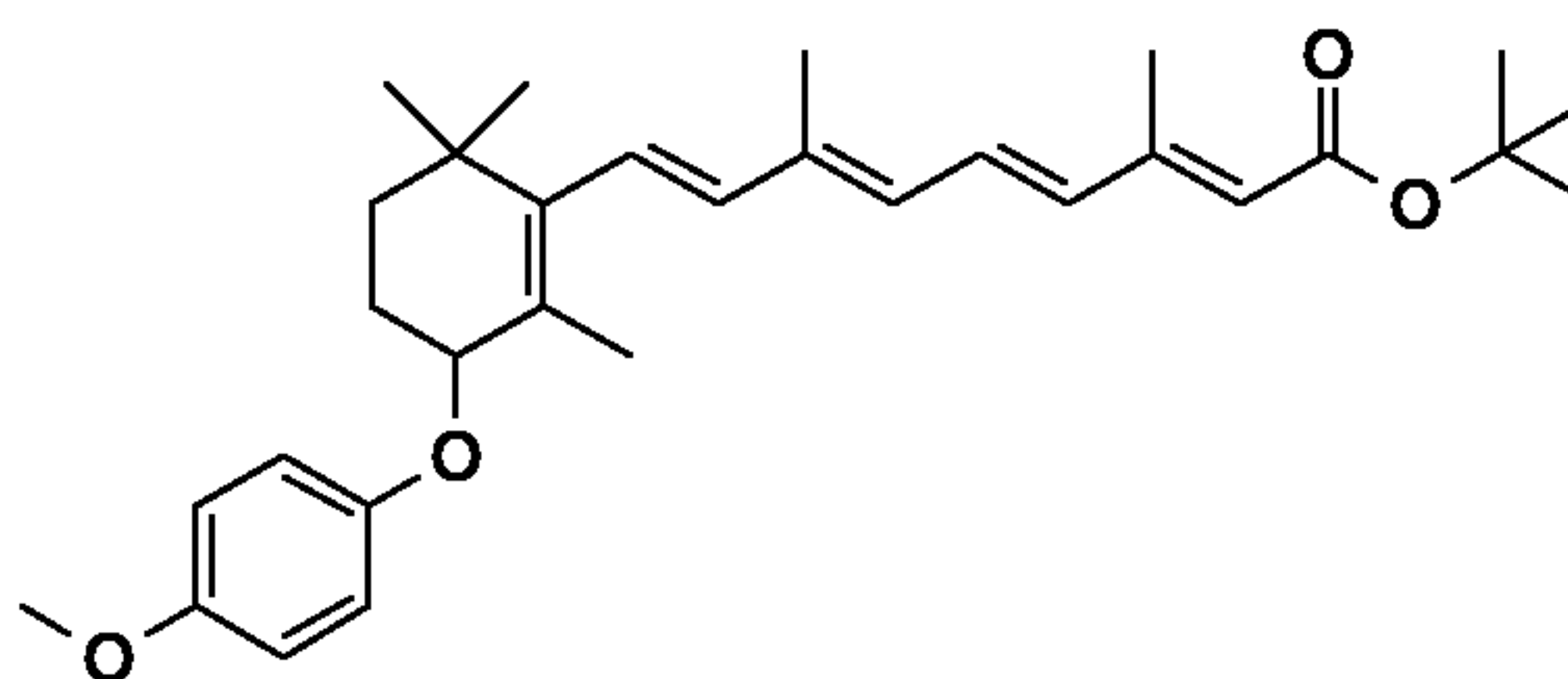
15

R_f = 0.3 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

- **Etape 4 :**

Ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-Méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

20



0.67g (5.2 mmol) de 4-Méthoxyphénol sont solubilisés dans 20 volumes de toluène, sous flux d'azote. A -5°C, une solution fraîchement préparée de 0.58ml (28.6mmol) diisopropyl azodicarboxylate avec 1.1g (38.9mmol) de triphénylphosphine dans 40 volumes de toluène, est additionnée goutte à goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 10 minutes, puis, à l'abri de la lumière, 0.97g (26.0 mmol) de composé de l'étape 3 dans 20 volumes de toluène sont additionnés lentement. Le mélange est agité pendant 20h. Le milieu est concentré sous vide et le résidu est purifié sur colonne de silice, éluée par un système heptane / acétate d'éthyle 98/2 pour conduire à 0.5g d'une huile jaune.

10

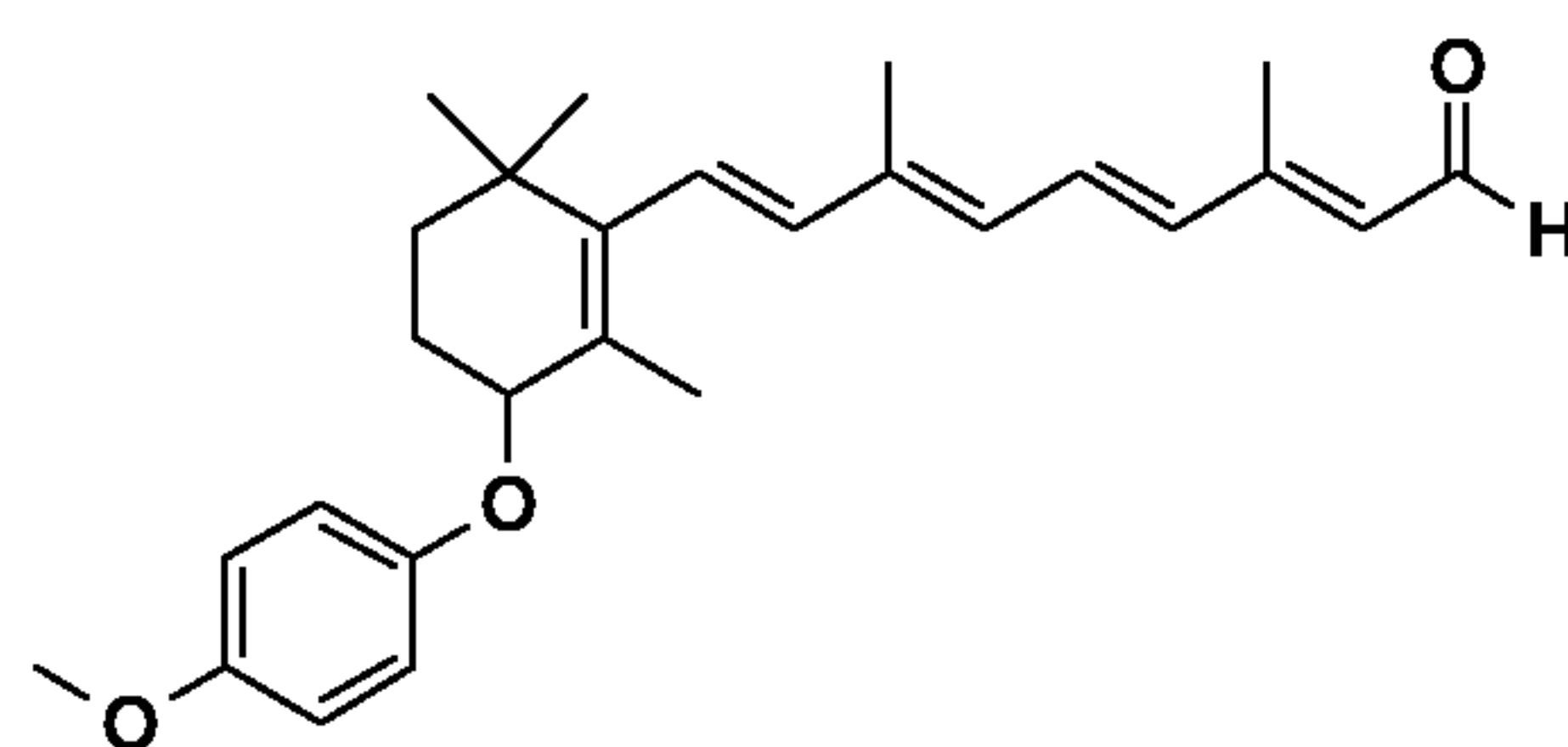
R_f = 0.7 (heptane / acétate d'éthyle 8/2)

Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 501 ([MH⁺] calculé 479)

Exemple 5

15

(2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-Méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénal



20

0.5g (1.04 mmol) de composé de l'exemple 4 sont solubilisés dans 10 volumes de toluène, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. Le milieu est refroidi à -78°C et 0.89 ml (1.07 mmol) d'une solution de Dibal-H à 20% dans le toluène sont additionnés goutte-à-goutte en contrôlant la température à -78°C. Le milieu est agité pendant 10 minutes. A -78°C, 10 volumes d'une solution saturée de sels de Rozen sont ajoutés. Le milieu est extrait au toluène. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, et concentrées sous vide. 0.8g de produit brut sont purifiés sur colonne de silice, éluée par un gradient

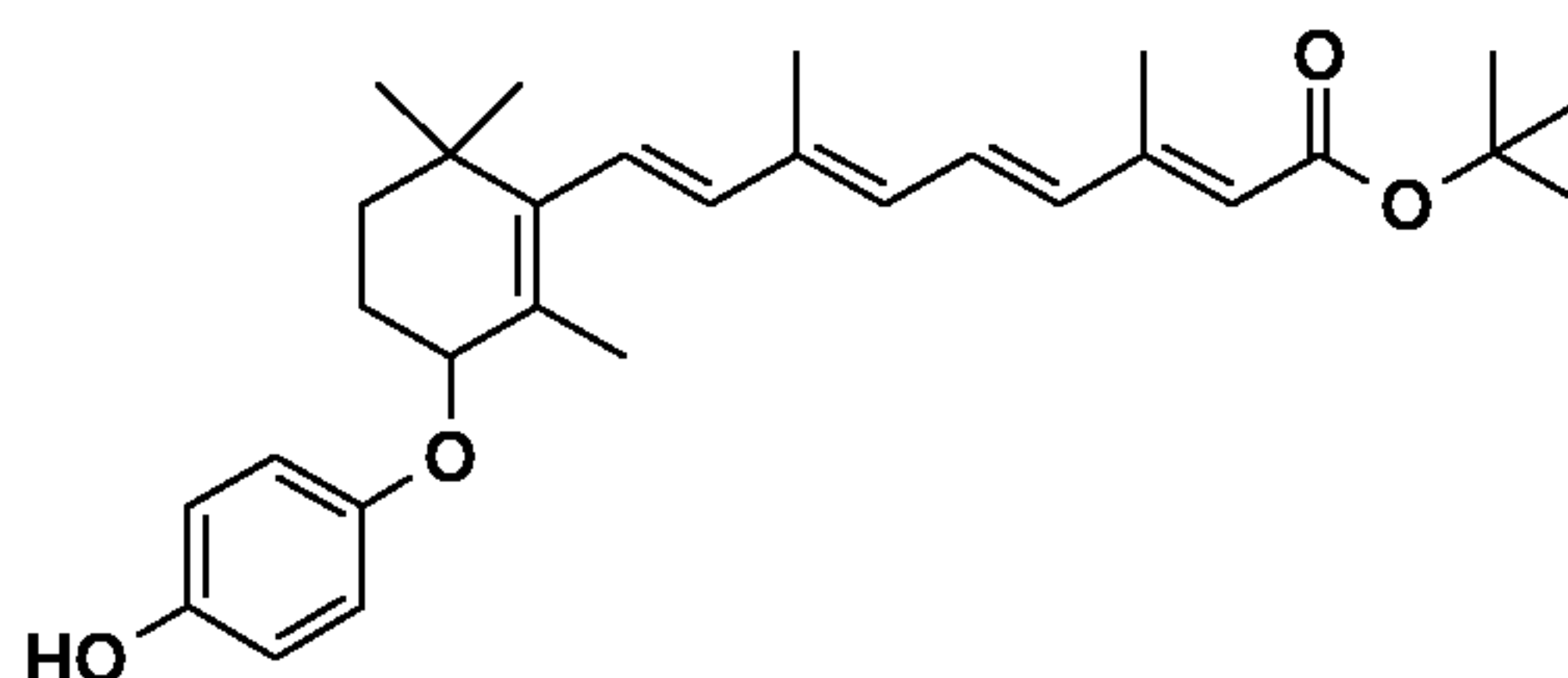
heptane / acétate d'éthyle. Les cristaux jaunes obtenus sont lavés dans le pentane pour conduire à 150mg (0.37 mmol) d'un solide jaune.

R_f = 0.2 (heptane / acétate d'éthyle 8/2)

5 Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 429 ([MH⁺] calculé 407)

Exemple 6

10 **Ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-Hydroxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.**



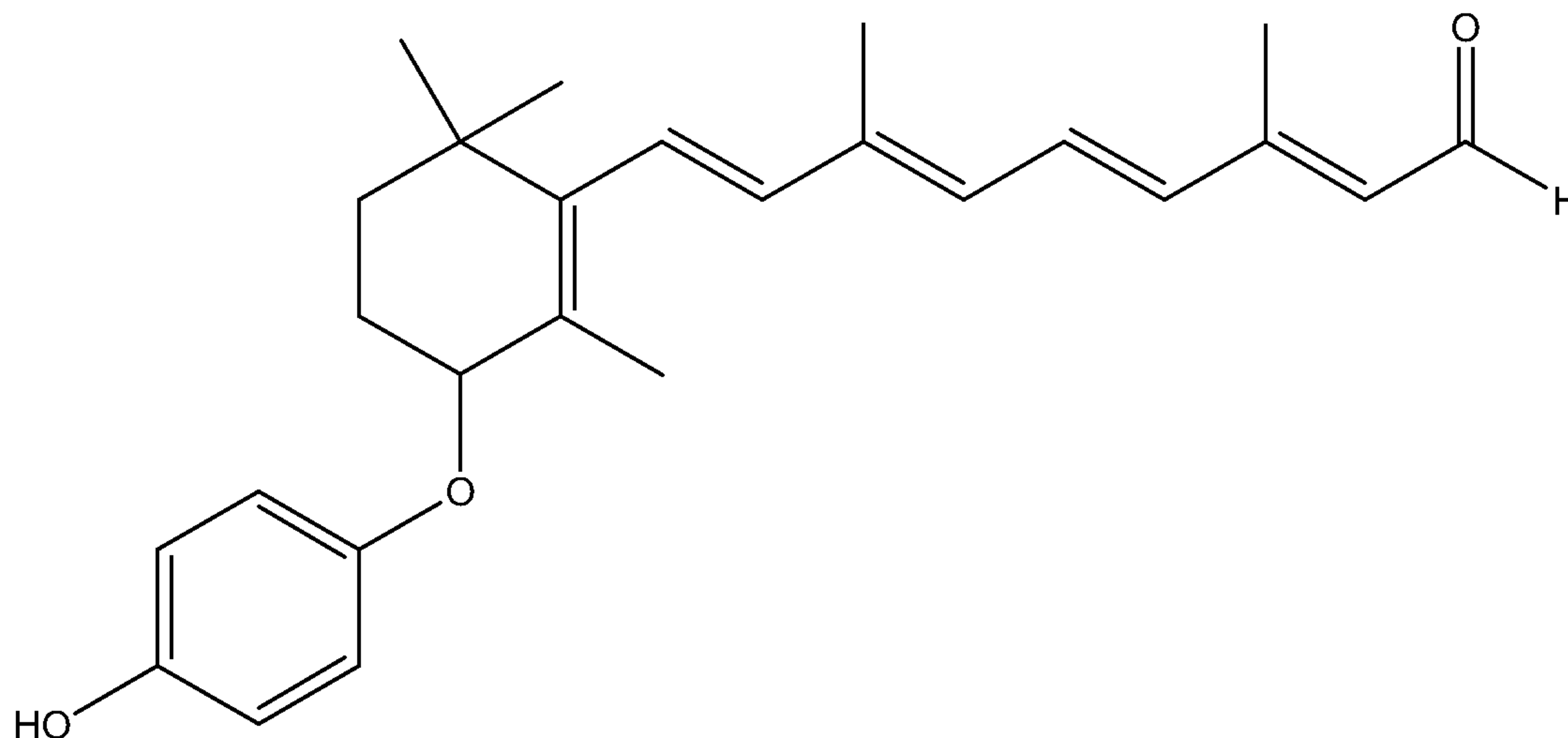
1.1g (10.06mmol) d'Hydroquinone sont solubilisés dans 40 volumes de Tétrahydrofurane sous flux d'azote. A -5°C, une solution
15 fraîchement préparée de 0.87ml (4.42mmol) Diisopropyl azodicarboxylate avec 1.6g (6.04mmol) de Triphénylphosphine dans 30 volumes de Toluène et 30 volumes de Tétrahydrofurane, est additionnée goutte-à-goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 10 minutes, puis, à l'abri de la lumière, 1.5g (4.03 mmol) de composé de l'exemple 4 dans 20 volumes de Toluène sont additionnés lentement. Le
20 mélange est agité pendant 20h. Le milieu est concentré sous vide et le résidu est purifié sur colonne de silice, éluée par un système heptane / acétate d'éthyle 8/2 pour conduire à 0.6g d'un solide jaune.

R_f = 0.6 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

25 Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 487 ([MH⁺] calculé 465)

Exemple 7

5 **(2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-Hydroxy-phenoxy)-2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl]-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraenal**



6.9g (31.0 mmol) d'hydroquinone mono-protégée par un groupement tert-butyldimethylsilyle sont solubilisés dans 10 volumes de Toluène sous flux d'azote. A -5°C, une solution fraîchement préparée de 7.9 ml (40.3 mmol) Diisopropyl
 10 azodicarboxylate avec 12.2g (46.5 mmol) de Triphénylphosphine dans 10 volumes de Toluène, est additionnée goutte-à-goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 10 minutes, puis, à l'abri de la lumière, 6g (2.68 mmol) de l'ester tert-butylique de l'acide
(2E,4E,6E,8E)-9-(3-Hydroxy-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-3,7-
diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque tel qu'obtenu à l'étape 3 de l'exemple 4 dans 10
 15 volumes de Toluène sont additionnés lentement. Le mélange est agité pendant 20h. Le milieu est concentré sous vide et le résidu est purifié sur colonne de silice, éluée par un gradient heptane / éther isopropylique. 5.16g (8.91 mmol) d'un solide jaune sont obtenus (55%).

Déprotection et obtention de la fonction aldéhyde :

20 1.32g (2.28 mmol) du composé précédent sont mis en solution dans 10 volumes de toluène, sous flux d'azote, à l'abri de la lumière. Le milieu est refroidi à -80°C et 2.46 ml d'une solution de Dibal-H à 20% dans le toluène sont additionnés

lentement. Le milieu est agité pendant 20 min puis 20 volumes d'une solution saturée de sels de Rozen sont ajoutés à -78°C. Après une agitation vigoureuse, le milieu est extrait au toluène. Les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, et concentrées sous vide. Le mélange brut est purifié sur colonne de silice, conditionnée et éluée par un gradient heptane / ether isopropylique. 0.58g (1.18 mmol) d'un solide jaune sont obtenus (51% de rendement).

1.87g (3.69 mmol) du dérivé précédent sont mis en solution dans 10 volumes de Tétrahydrofurane, à l'abri de la lumière. A 0°C, 5.2 ml (5.17 mmol) d'une solution 1M de Tétrabutylammonium fluoride sont additionnés goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 20min, puis est coulé sur une solution saturée de NH₄Cl. Après extraction à l'éther isopropylique, les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Le mélange brut est purifié sur colonne de silice, conditionnée dans l'heptane et éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle. 1g (2.55 mmol) d'un solide rouge-orangé sont obtenus (69% de rendement)

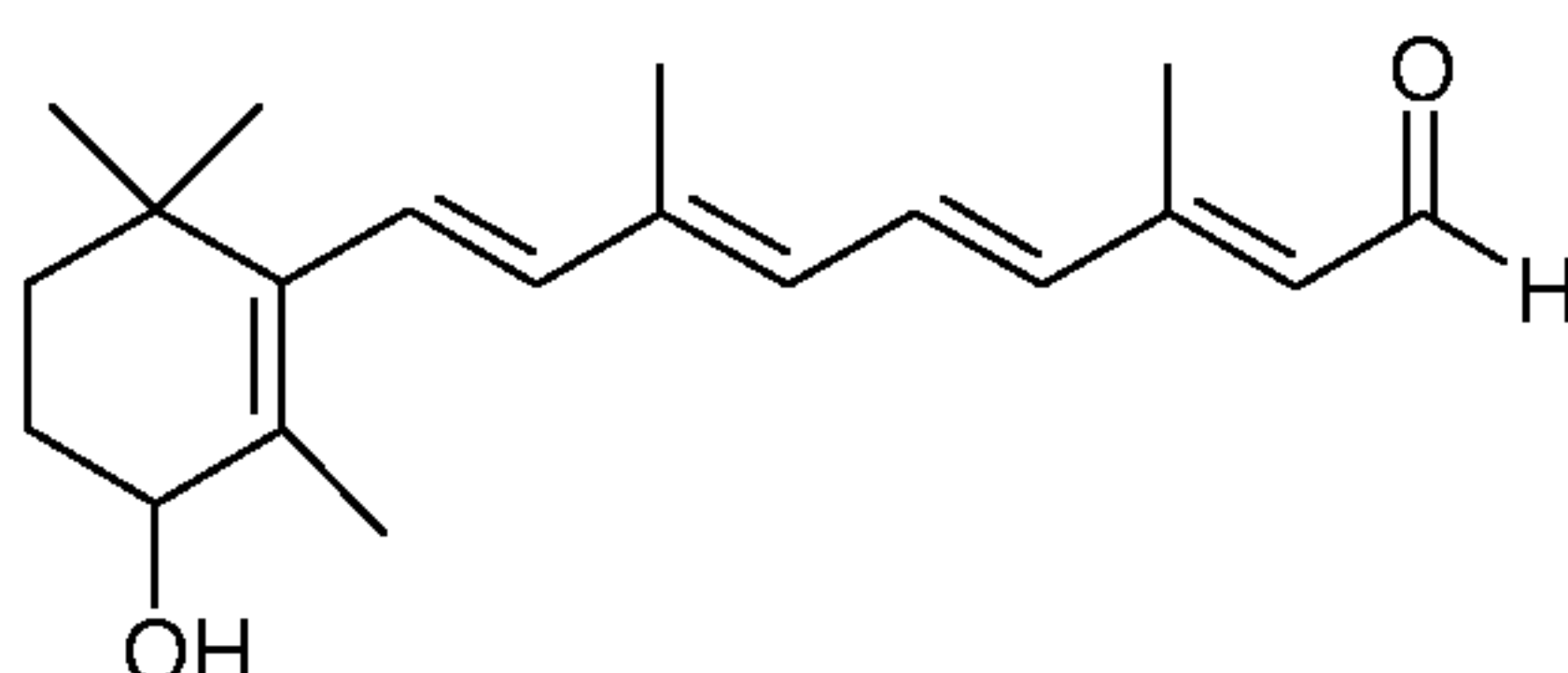
Exemple 8

9-[(3-trans décénoate)-2,6,6 triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8 tétraènal

20

• **Etape 1 :**

9-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal



2g (5.37 mmol) de l'ester tert butylique de l'acide hydroxy rétinolique, préparé comme à l'étape 3 de l'exemple 4 sont mis en solution dans 10 volumes de toluène, sous flux d'azote et à l'abri de la lumière. Le milieu est refroidi à -78°C, puis 4.57ml (5.48 mmol) d'une solution de Dibal-H à 20% dans le toluène sont ajoutés

goutte-à-goutte. Après 3h d'agitation à -78°C, 20 volumes d'une solution saturée de sels de Rozen sont ajoutés. Le milieu est extrait au toluène, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne de silice, éluée
 5 par un gradient Heptane, Heptane / Acétate d'éthyle 9/1. 180mg d'un solide jaune est obtenu (20%).

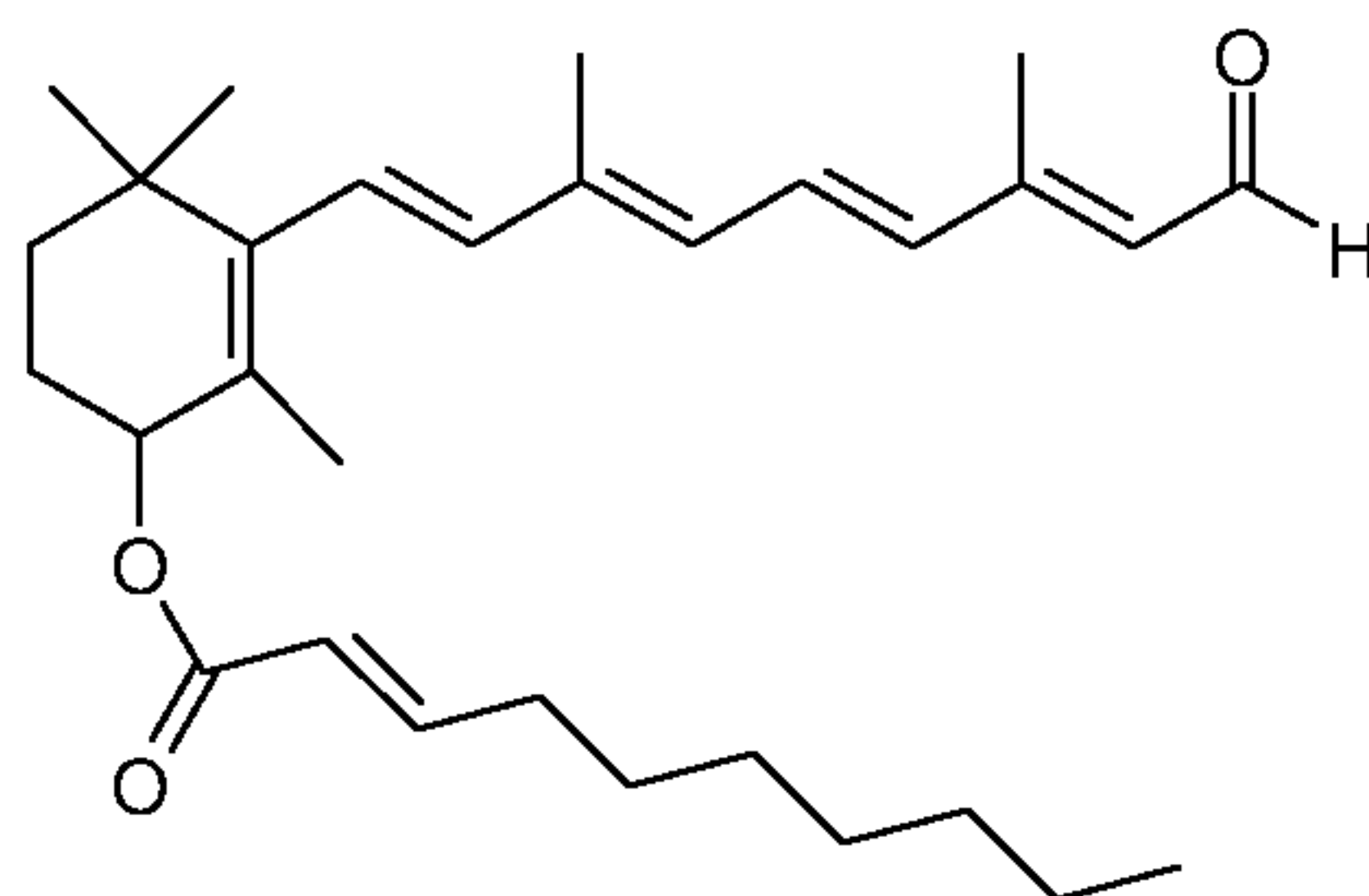
R_f = 0.2 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

Spectrométrie de masse : [M+Na⁺] = 323 ([MH⁺] calculé 300)

10

• **Etape 2 :**

9-[(3-trans décénoate)-2,6,6 triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8 tétraènal



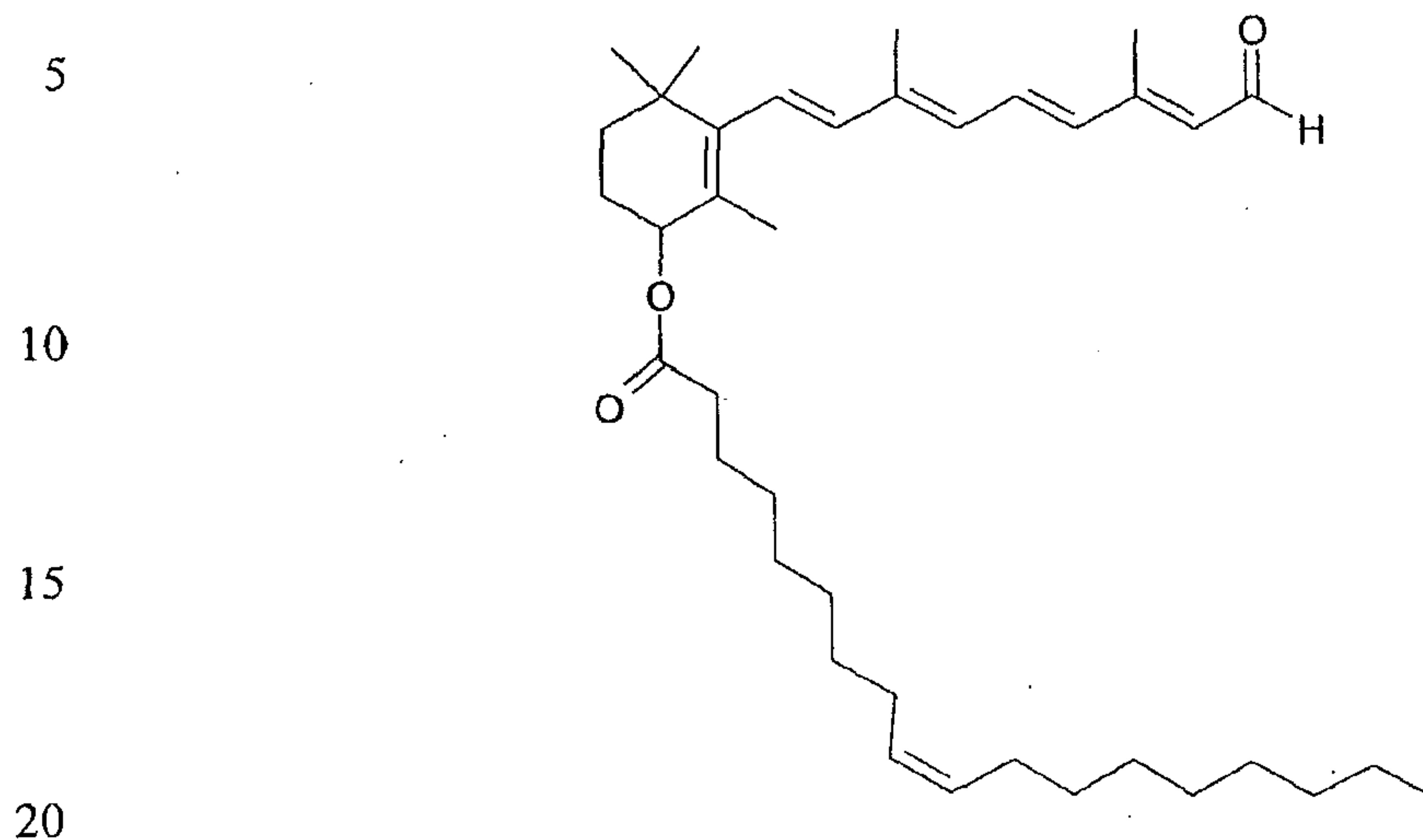
15 0.3g (1 mmol) de composé de l'étape 1 sont mis en solution dans 30 volumes de dichlorométhane, à 0°C. 0.14g (1.15eq) de diméthylaminopyridine sont ajoutés ainsi que 1.1eq d'acide trans-2-décénoïque. 0.24g de dicyclohexylcarbodiimide sont coulés et le mélange réactionnel est agité 24h à température ambiante. Le milieu est filtré sur célite pour éliminer les sels d'urée, et le filtrat est concentré. Une
 20 purification par chromatographie sur gel de silice conduit au produit attendu.

R_f = 0.7 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

Spectrométrie de masse : [MNa⁺] 475 ([MH⁺] calculé 452)

25

9-[(3-oléate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8 tétraènal



0.3g (1 mmol) du composé de l'exemple 7, étape 1 sont mis en solution dans 30 volumes de dichloroéthane. 0.09ml (1eq) de pyridine sont ajoutés puis lentement 1.1eq de dérivé chlorure oléyle est coulé au milieu réactionnel. Le milieu est agité pendant 7h à température ambiante. Le milieu est hydrolysé, extrait au dichloroéthane. Les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl, puis par une solution HCl 0.1M et enfin par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na₂SO₄ et filtration, les phases organiques sont concentrées sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice pour conduire au composé attendu.

Rf = 0.7 (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

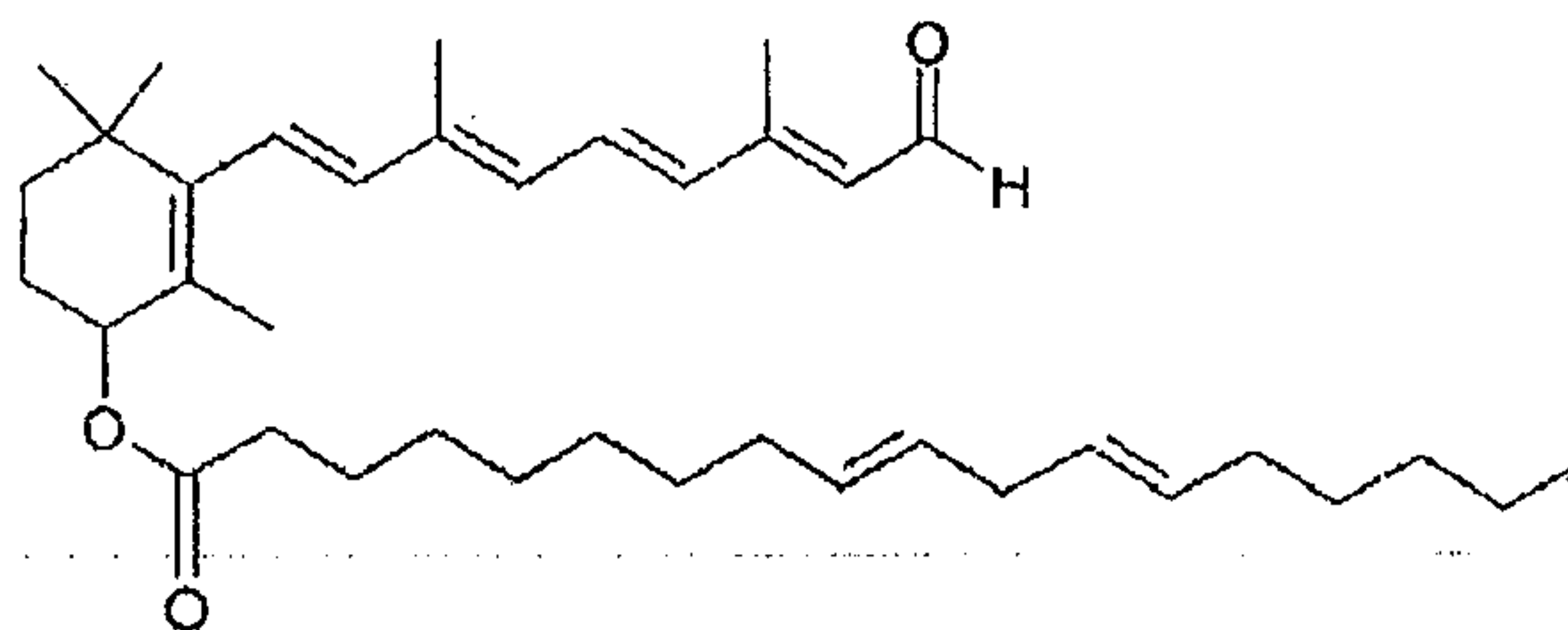
35 Spectrométrie de masse : $[MNa^+]$ 587 ($[MH^+]$ calculé 564)

40

Exemple 10

9-[(3-linoléate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal

5



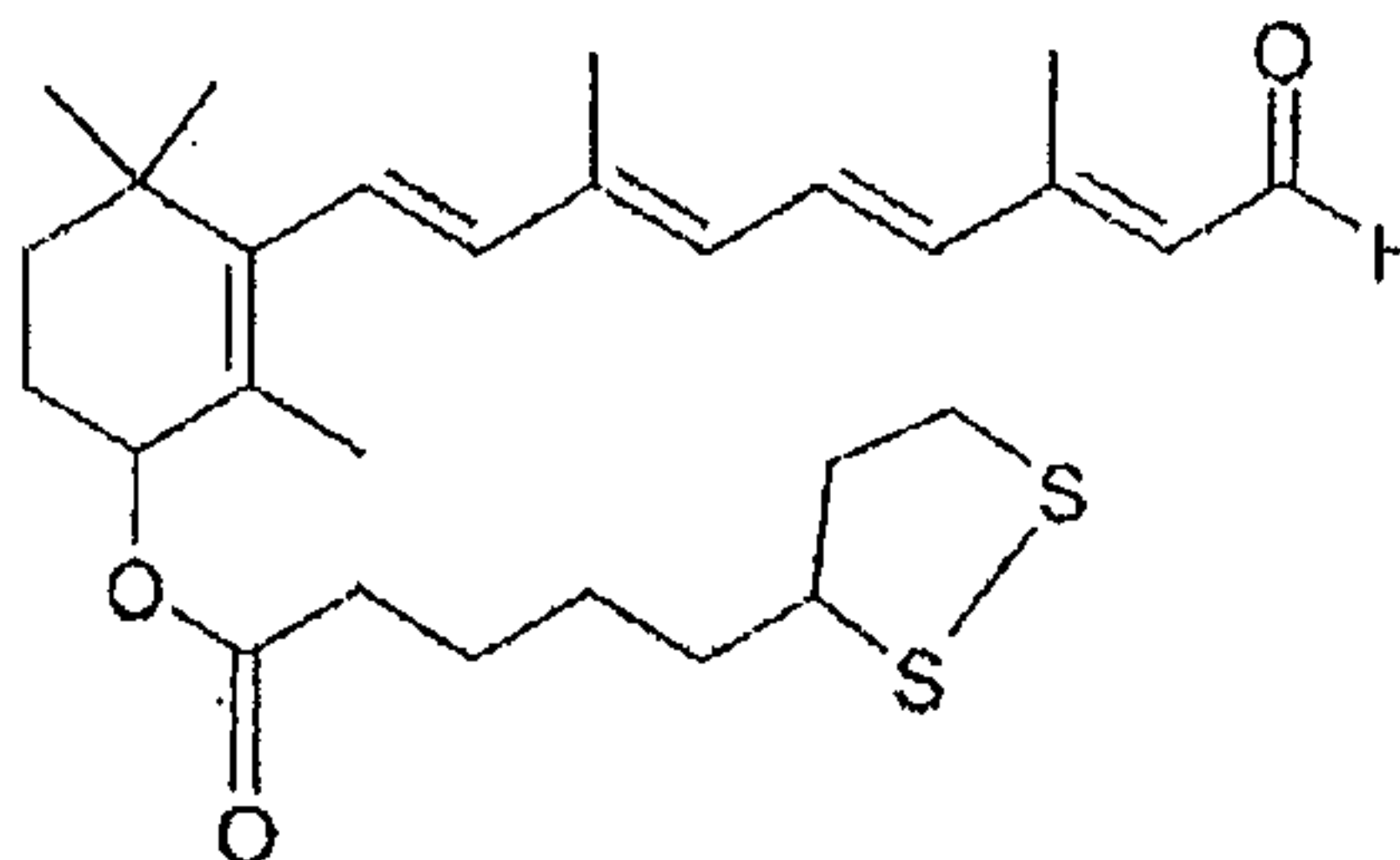
Le produit attendu est obtenu selon un procédé identique à celui décrit dans l'exemple 8, en remplaçant le chlorure d'oléyle par le chlorure de linoléyle.

10

Exemple 11

9-[(3-lipoate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal

15

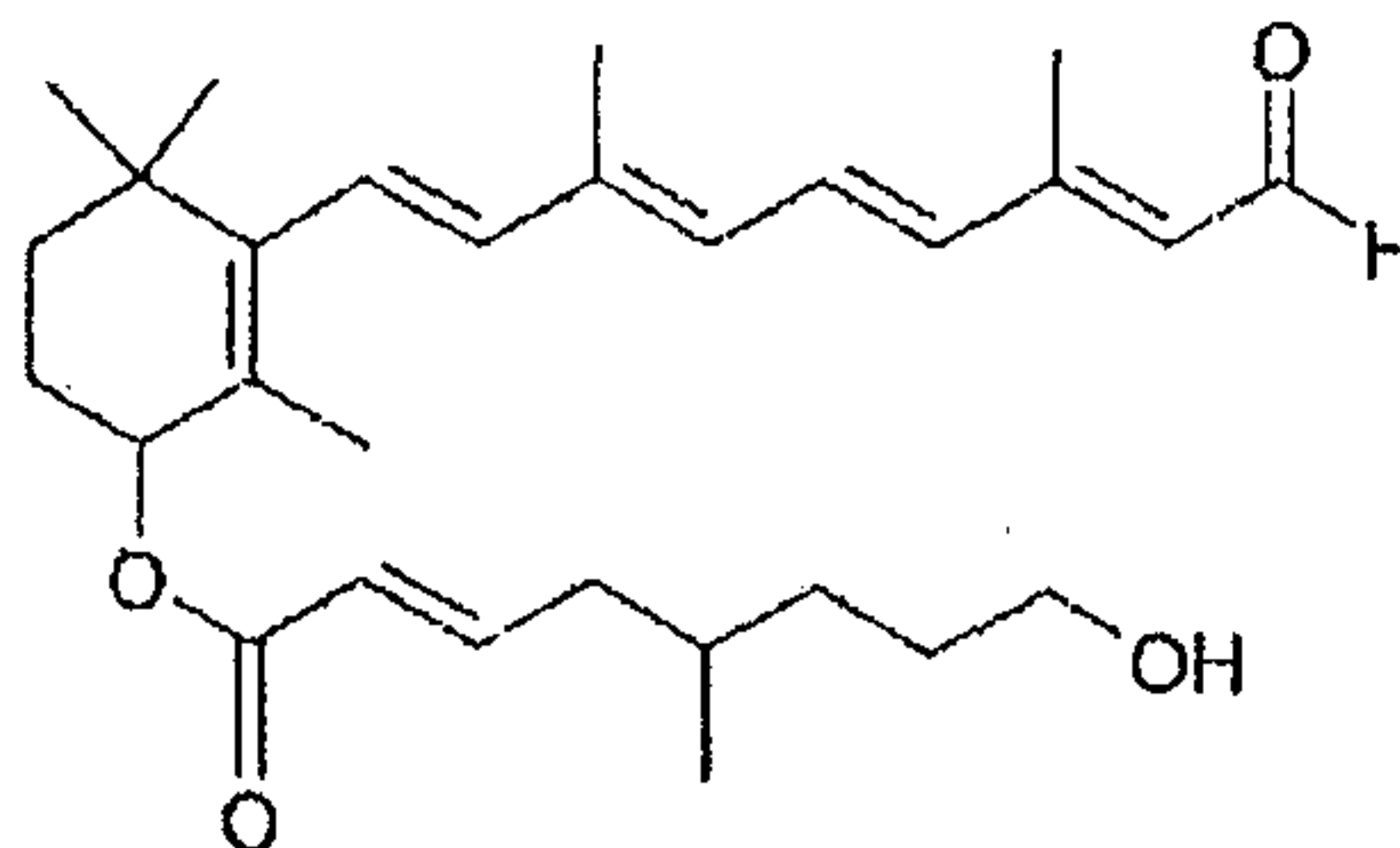


Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 8 en remplaçant le chlorure d'oléyle par le chlorure de lipoyle.

20

Exemple 12

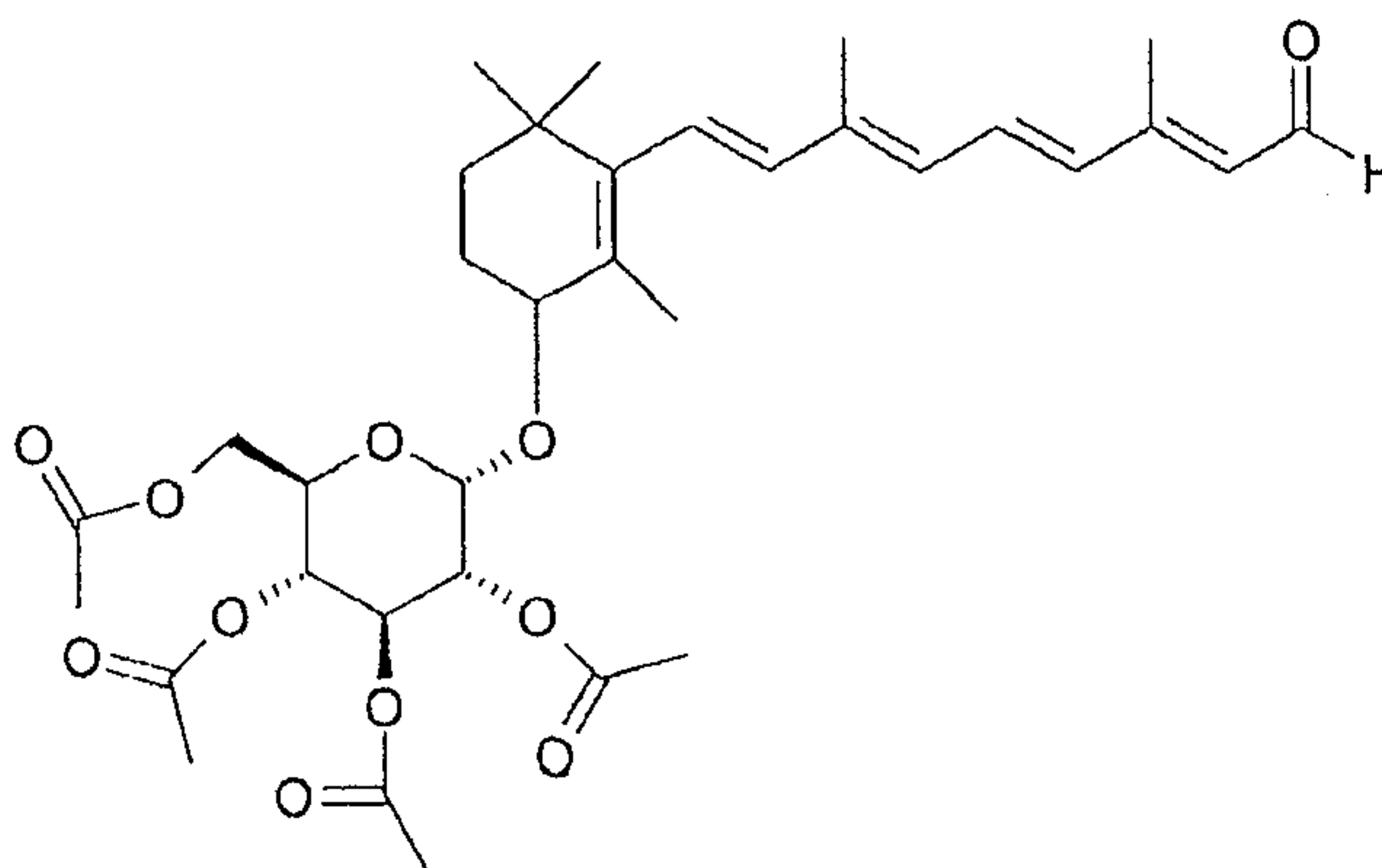
9-[(3-(8-hydroxy-5-méthyl-2-octénoate))-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal



Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 8 en remplaçant le chlorure d'oléyle par le chlorure de l'acide 8-hydroxy-5-méthyl-2-octénoïque.

Exemple 13

9-[(3-tetraacétyl glucose)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal



8ml (2.5 eq) d'une solution de ZnCl_2 1.0M dans l'éther sont dilués dans 2 volumes de toluène et 2 volumes d'acétonitrile, en présence de 0.7g de tamis moléculaire 4Å. Après une agitation de 10 min, le milieu réactionnel est plongé dans un bain à 90°C, et 0.21g (0.70 mmol, 1 eq) du composé de l'exemple 7, étape 1, sont additionnés. Après 10min d'agitation, 0.32g (0.77 mmol, 1.1eq) de 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-alpha-D-glucopyranosylbromide et 0.25ml (1.75 mmol, 2.5eq) de triéthylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé pendant une nuit à 80°C. A température ambiante, le milieu est filtré et le filtrat est mis en agitation avec une solution

saturée de NaHCO_3 . Après extraction et lavage par une solution saturée de NaCl , les phases organiques sont concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice pour conduire au composé attendu.

5

$R_f = 0.7$ (heptane / acétate d'éthyle 7/3)

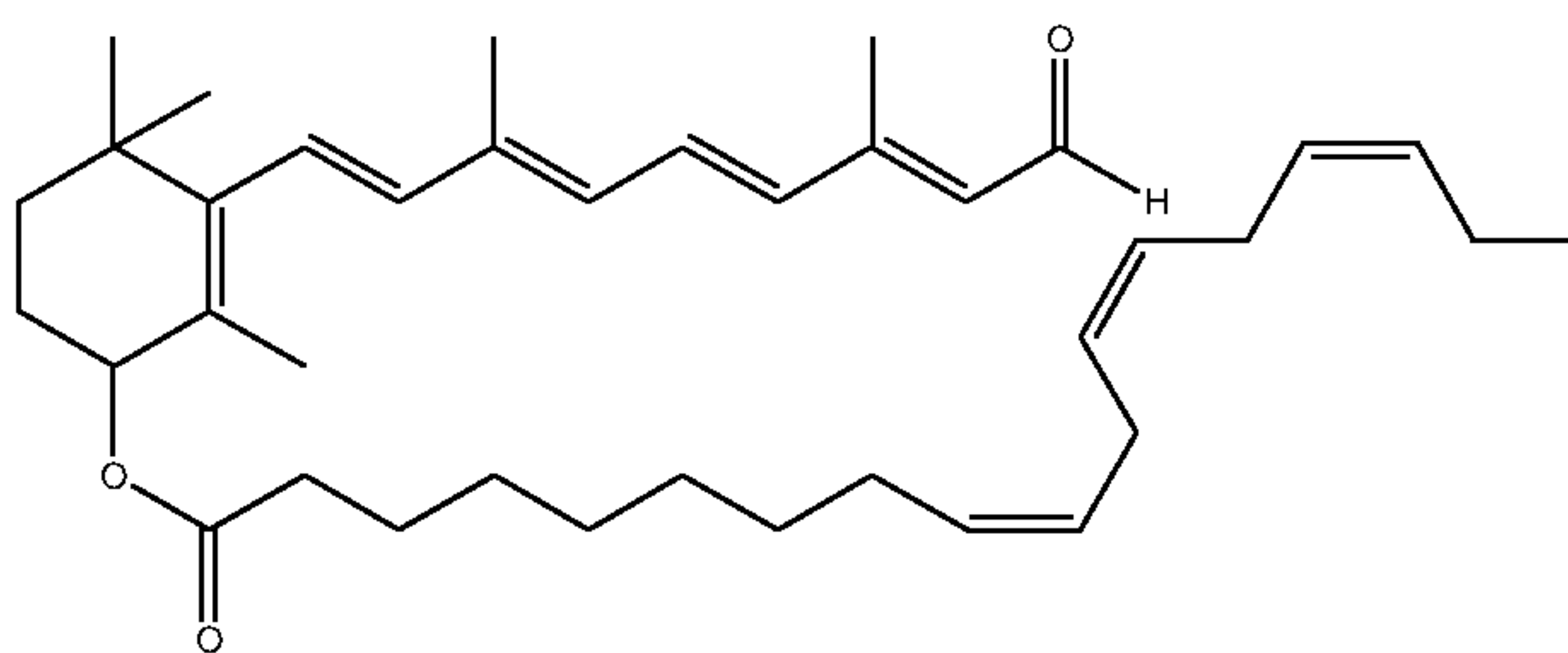
Spectrométrie de masse : $[\text{M}+\text{Na}^+] = 653$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé 630)

10

Exemple 14

Ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (9Z,12Z,15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoïque

15



20

Dans un tricol sec sous flux d'azote, à l'abri de la lumière, 0.25g (0.83mmol) d'Hydroxy-rétinal sont mis en solution dans 35 volumes de Dichlorométhane. 0.28g (1.2eq) d'acide linoléique sont ajoutés au milieu ainsi que 0.13g (1eq) de diméthylaminopyridine. Le Dicyclohexylcarbodiimide (0.20g, 1eq) dans 5 volumes de Dichlorométhane est lentement coulé. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. Un suivi CCM permet de contrôler la fin de la réaction. Le milieu est alors filtré et concentré sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice, à l'abri de la lumière, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle, pour conduire à un solide jaune (0.40g, soit un rendement près de 85%).

25

CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.8$

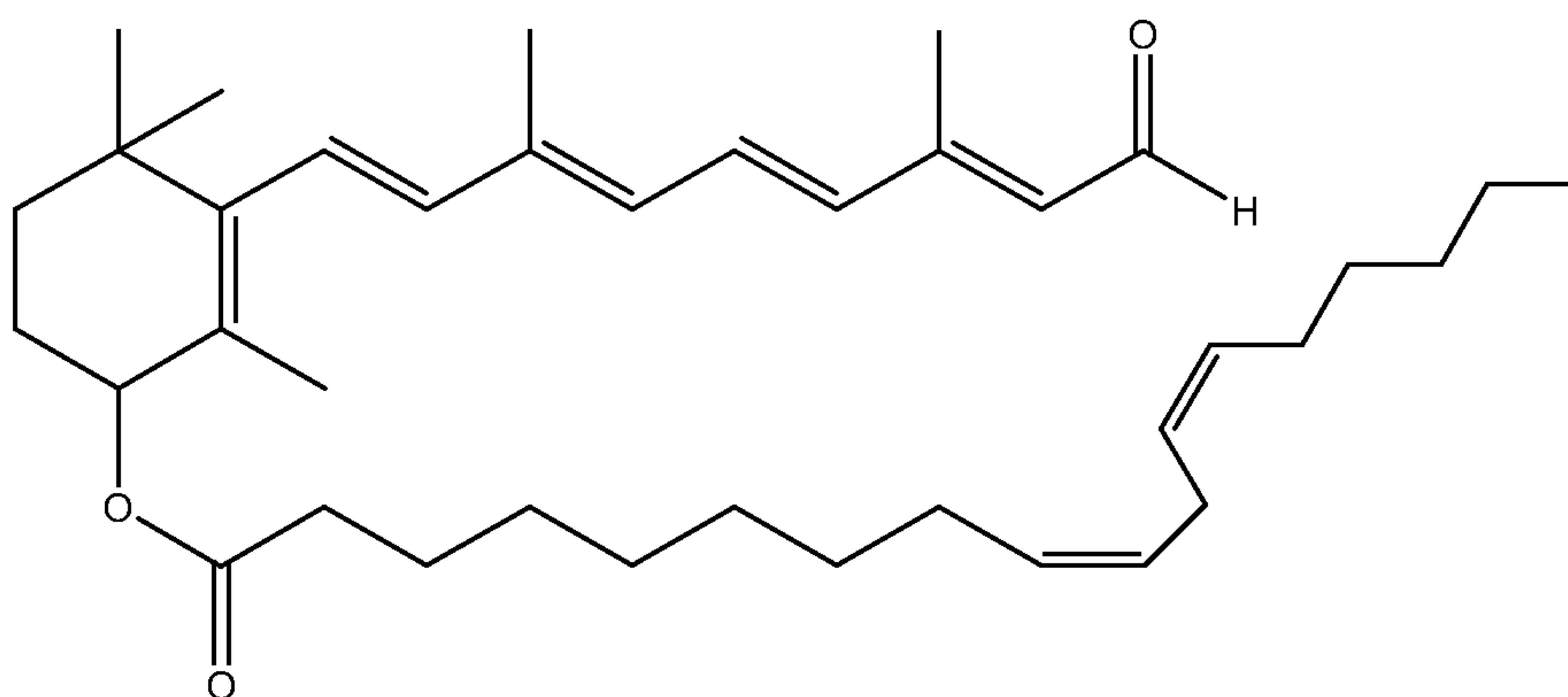
Spectrométrie de masse : $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 583$ (calculée 560)

30

Exemple 15

Ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienoïque

5



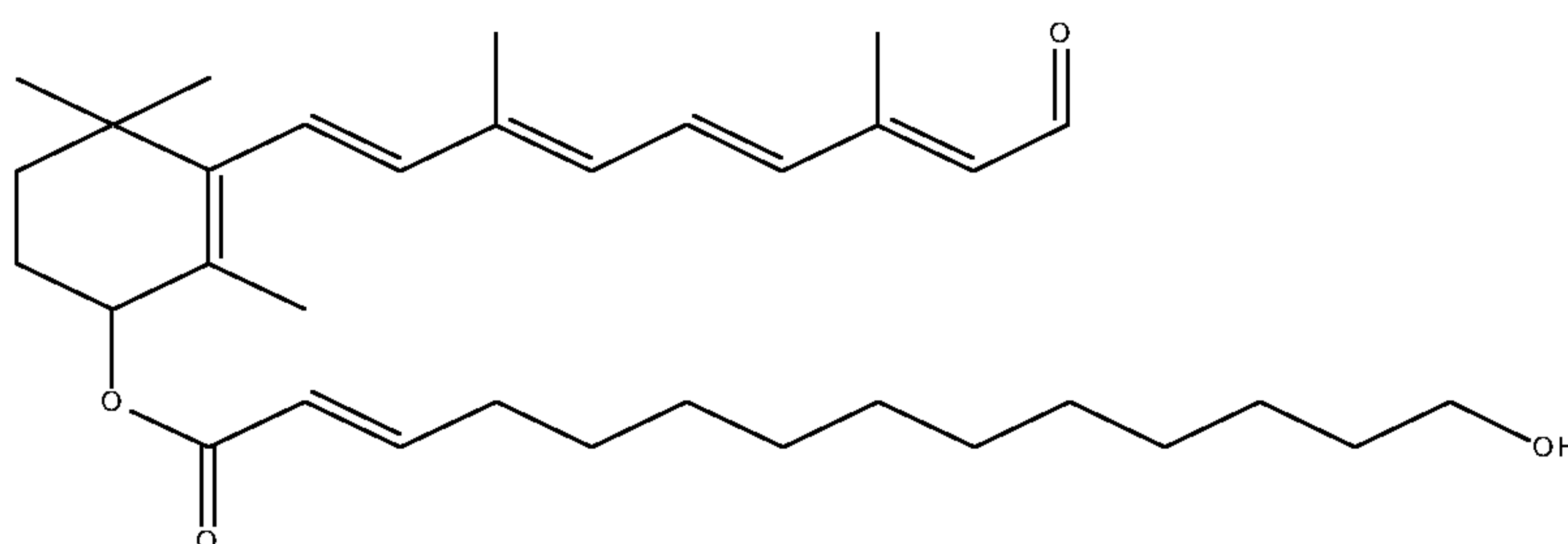
Les mêmes conditions opératoires qu'à l'exemple 13 sont appliquées à l'Hydroxyrétinal et à l'acide linoléique, pour réaliser l'estérification, sur une échelle de 250mg avec un rendement de 34%.

10

Exemple 16

Ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (E)-14-Hydroxy-tetradec-2-énoïque

15



Les mêmes conditions opératoires de protection - estérification - déprotection sont appliquées à l'Hydroxyrétinal et à l'acide (E)-14-tetradec-2-énoïque (préalablement synthétisé), sur une échelle de 500mg avec un rendement global de 15%.

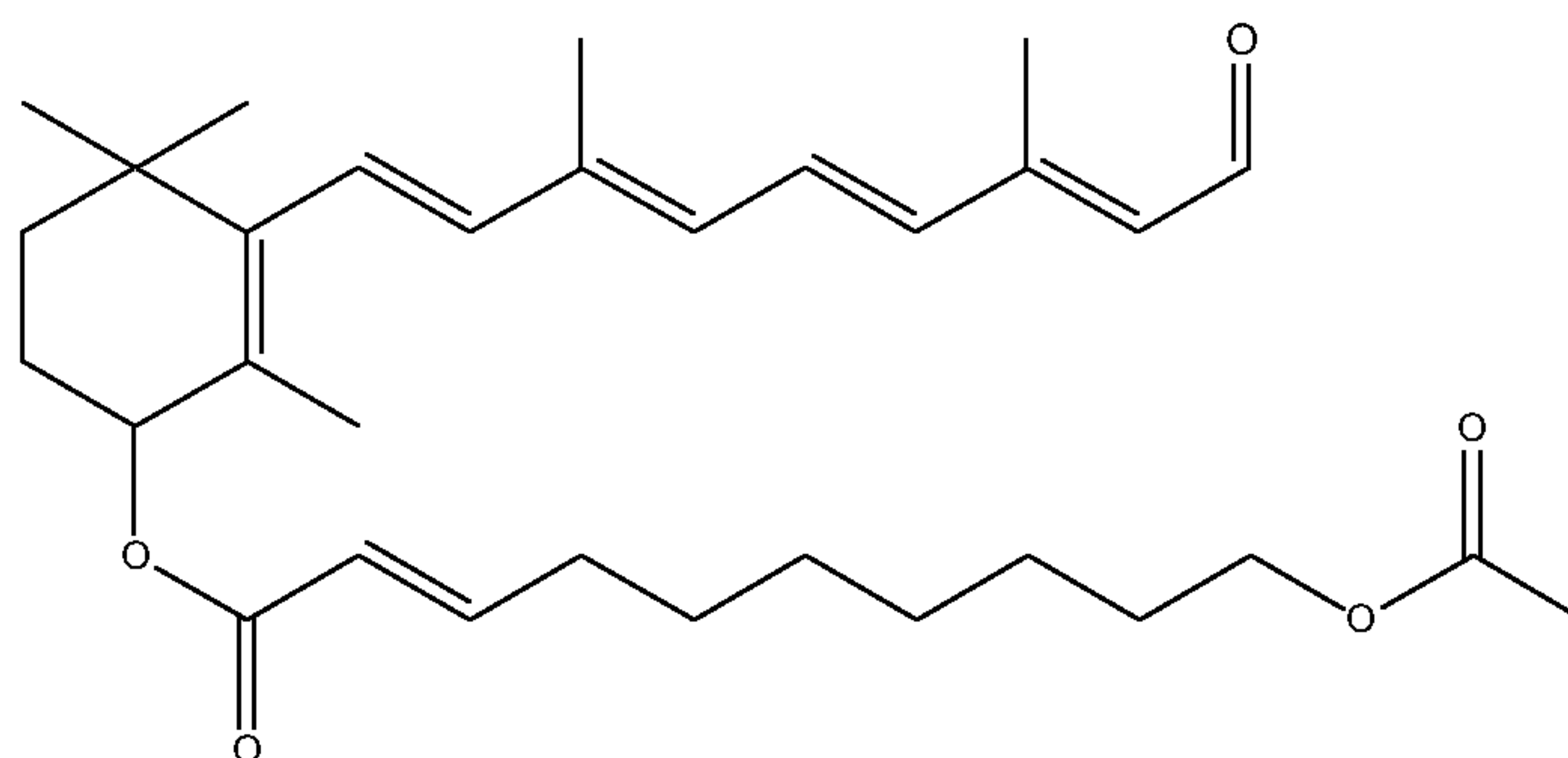
20

CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.2$

Spectrométrie de masse : $[M+Na]^+ = 547$ (calculée 524)

Exemple 17

Ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (E)-10-Acétate-dec-2-énoïque



Dans un tricol sous flux d'azote, 1g (5.3mmol) d'acide (E)-10-Hydroxy-dec-2-énoïque est solubilisé dans 10 volumes de pyridine. 546µl (1.1eq) d'anhydride acétique est coulé. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante toute une nuit. Un contrôle CCM permet de valider la fin de la réaction. Le milieu est concentré sous vide. Le résidu est repris par une solution de saumure et de l'acétate d'éthyle. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 1M, puis par une solution saturée de NaCl. Elles sont alors séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide, pour conduire à une huile marron. Ce produit brut est purifié par colonne de silice, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle. 850mg d'une huile jaune sont obtenus (70% de rendement).

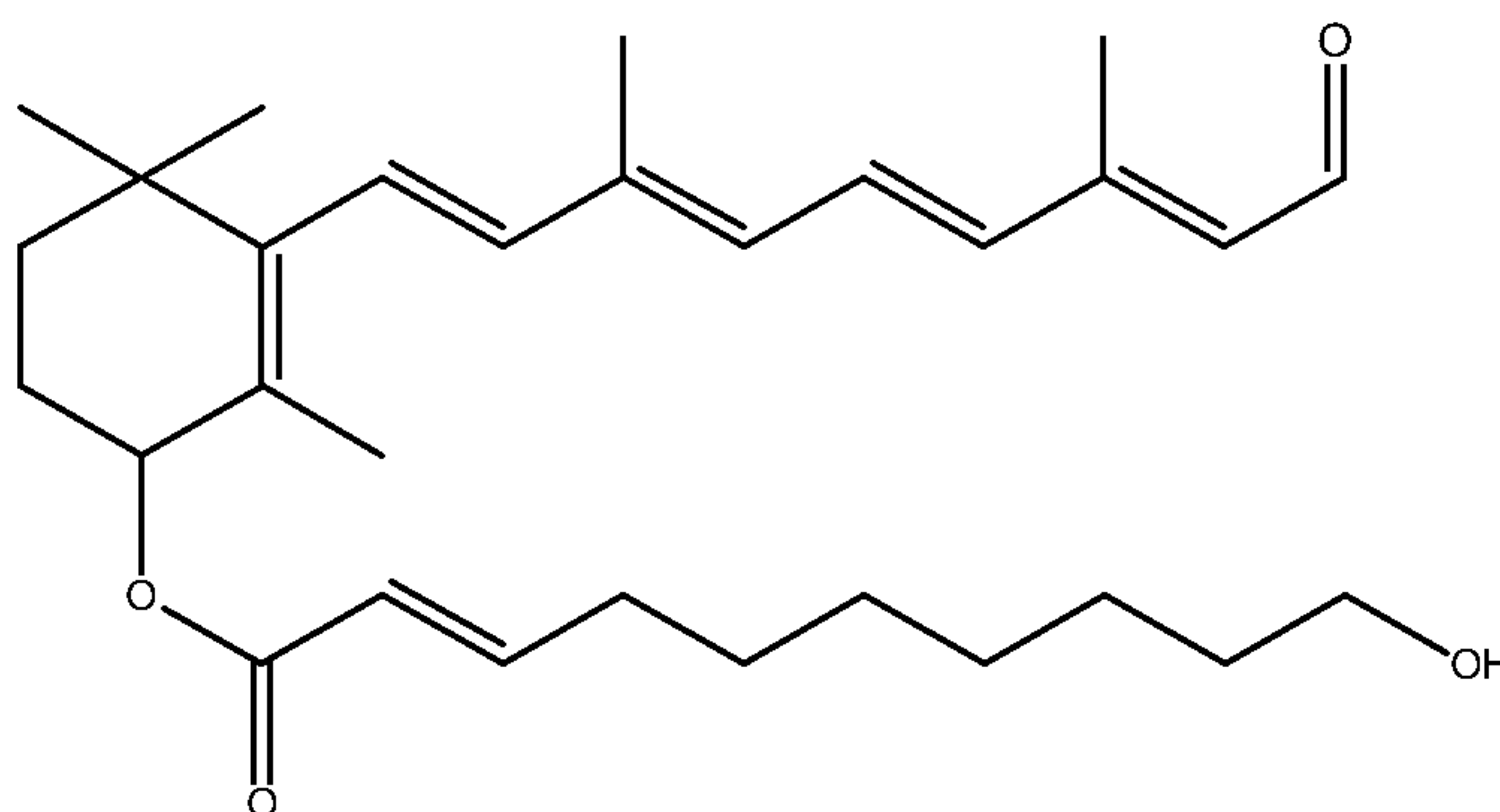
Dans un tricol sec sous flux d'azote, 0.25g (0.83mmol, 1.2eq) de cristaux jaunes d'Hydroxyrétinal sont mis en solution dans 40 volumes de dichlorométhane. L'hydroxyacide protégé sous forme acétate (0.25g, 1eq) est dilué dans 40 volumes de Dichlorométhane et est coulé au milieu réactionnel. 0.15g (1eq) de Diméthylaminopyridine sont additionnés puis le Dicyclohexylcarbodiimide (0.38g, 1.2eq) dissous dans 20 volumes de Dichlorométhane est coulé lentement au milieu réactionnel. Le mélange est agité à l'abri de la lumière pendant une nuit. Un suivi CCM permet de contrôler la fin de la réaction. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice, éluée par un

gradient heptane / acétate d'éthyle, à l'abri de la lumière. 0.28g d'une huile jaune est alors obtenue (soit un rendement de 65%).

CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.4$

5 **Exemple 18 :**

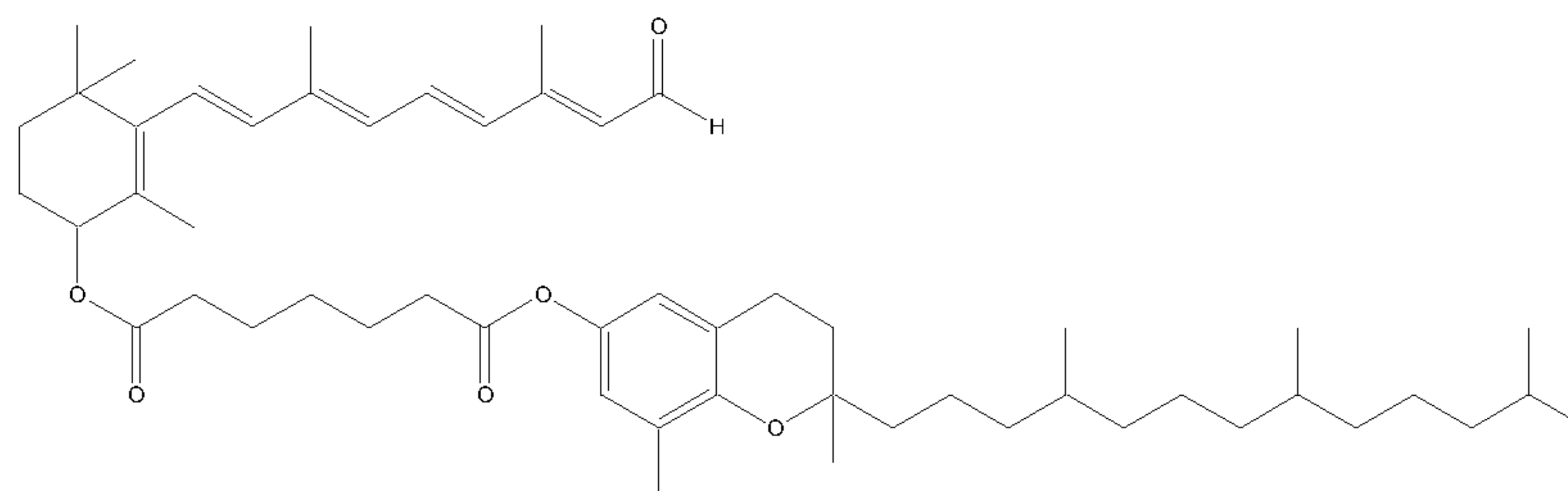
Ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl de l'acide (E)-10-Hydroxy-dec-2-enoïque



- 10 On procède comme dans l'exemple 18 puis dans un ballon, 0.2g d'huile précédente est diluée dans 40 volumes de méthanol. 467µl d'une solution fraîchement préparée de KHCO_3 et K_2CO_3 (respectivement 70mg et 50mg dans 1ml de méthanol) sont additionnés. Le milieu est agité à température ambiante, à l'abri de la lumière, pendant 4h30. Un suivi CCM permet de contrôler la fin de la déprotection. Le
- 15 milieu est hydrolysé par ajout d'eau. Il est ensuite extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu est purifié sur colonne de silice, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle, à l'abri de la lumière. 0.11g d'un solide jaune est alors obtenu, ce qui conduit à un rendement de 60%.
- 20 CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.2$
Spectrométrie de masse : $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 491$ (calculée 468)

Exemple 19

- 25 **Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-dimethyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-dimethyl-2-((4R, 8R)-4,8,12-trimethyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide heptanedioïque**



Dans un tricol sec, sous flux d'azote, 0.8g (0.95eq) d'acide pimélique sont mis en solution dans 20 volumes de dichlorométhane. 1.1g (1eq) de Dicyclohexylcarbodiimide et 0.63g (1eq) de Diméthylaminopyridine sont ajoutés. Après 5 min d'agitation à température ambiante 2.1g (5.2mmol) de (+)-delta-tocopherol dans 10 volumes de dichlorométhane sont coulés lentement. Le milieu réactionnel est agité 6h. Un suivi CCM permet de contrôler la fin de la réaction. Le milieu est alors filtré et concentré. Le résidu est purifié sur colonne de silice, éluée par un gradient heptane / acétate d'éthyle. 0.35g d'une huile sont alors obtenus (rendement 12%).

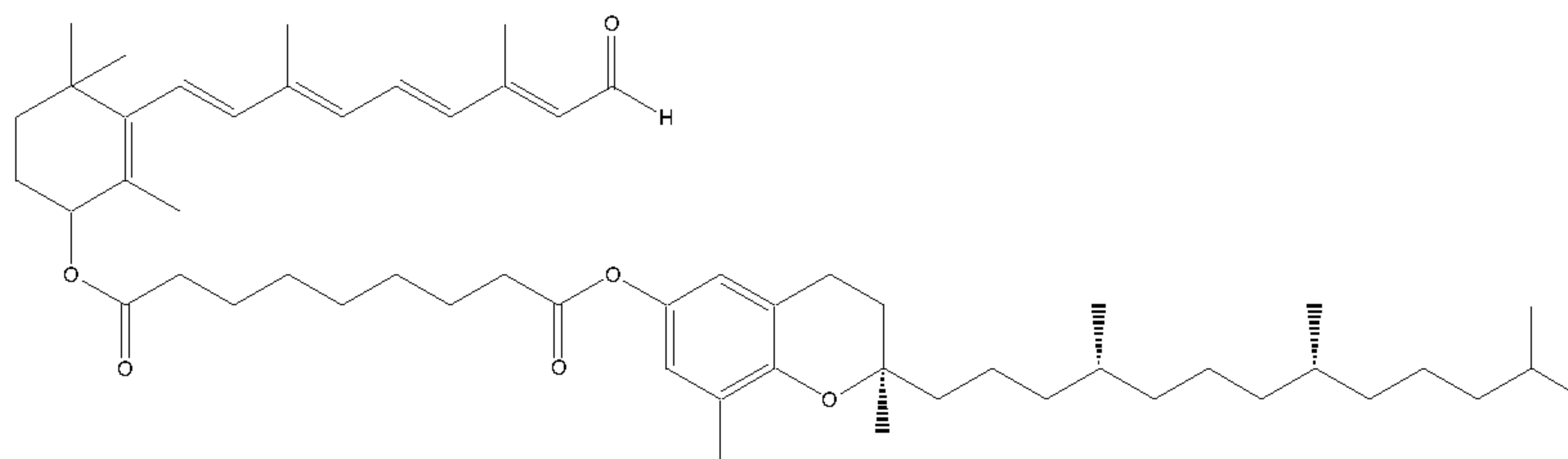
Dans un tricol sec sous flux d'azote, à l'abri de la lumière, 0.17g (0.57 mmol) d'Hydroxy-retinaldehyde sont mis en solution dans 30 volumes de Dichlorométhane, à 0°C. 0.08g (1.2eq) de Diméthylaminopyridine sont ajoutés ainsi que 0.35g (1.15eq) du dérivé tocopherol-espaceur en C7 obtenu précédemment. 0.17g (1.4eq) de Dicyclohexylcarbodiimide dans 20 volumes de Dichlorométhane sont coulés au milieu, à 0°C, et l'agitation est réalisée pendant 24h à température ambiante. Un suivi CCM permet de contrôler la fin de la réaction. Le milieu est filtré sur célite pour éliminer les sels d'urée et le filtrat est concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice, à l'abri de la lumière, pour conduire à une huile jaune-orangé (0.28g, soit un rendement de 60%).

CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.5$

Spectrométrie de masse : $[M+Na]^+ = 849$ (calculée 827)

Exemple 20 :

Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide nonanedioïque



Les mêmes conditions opératoires que dans l'exemple précédent sont appliquées au (+)-delta-Tocopherol et à l'acide azélaïque. Ce dérivé est ensuite couplé à l'Hydroxyrétnal par estérification, sur une échelle opératoire de 250mg avec un rendement global de 11%.

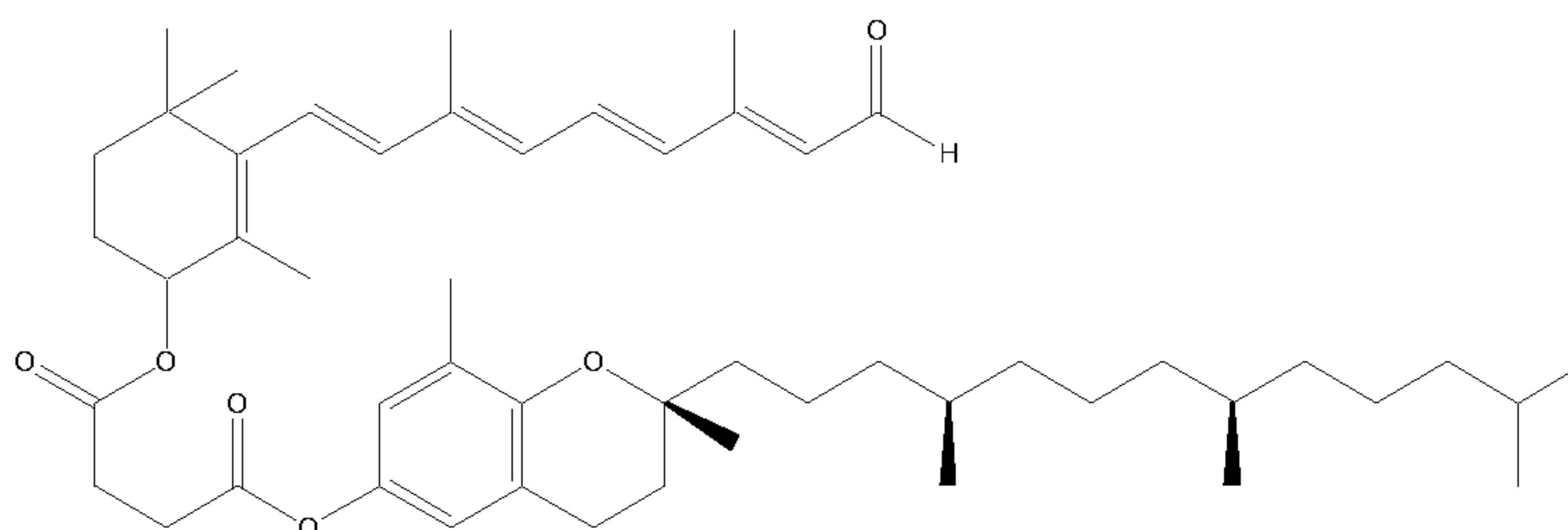
CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.6$

Spectrométrie de masse : $[M+Na]^+ = 877$ (calculée 854)

15

Exemple 21 :

Bis ester 3- (1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide succinique



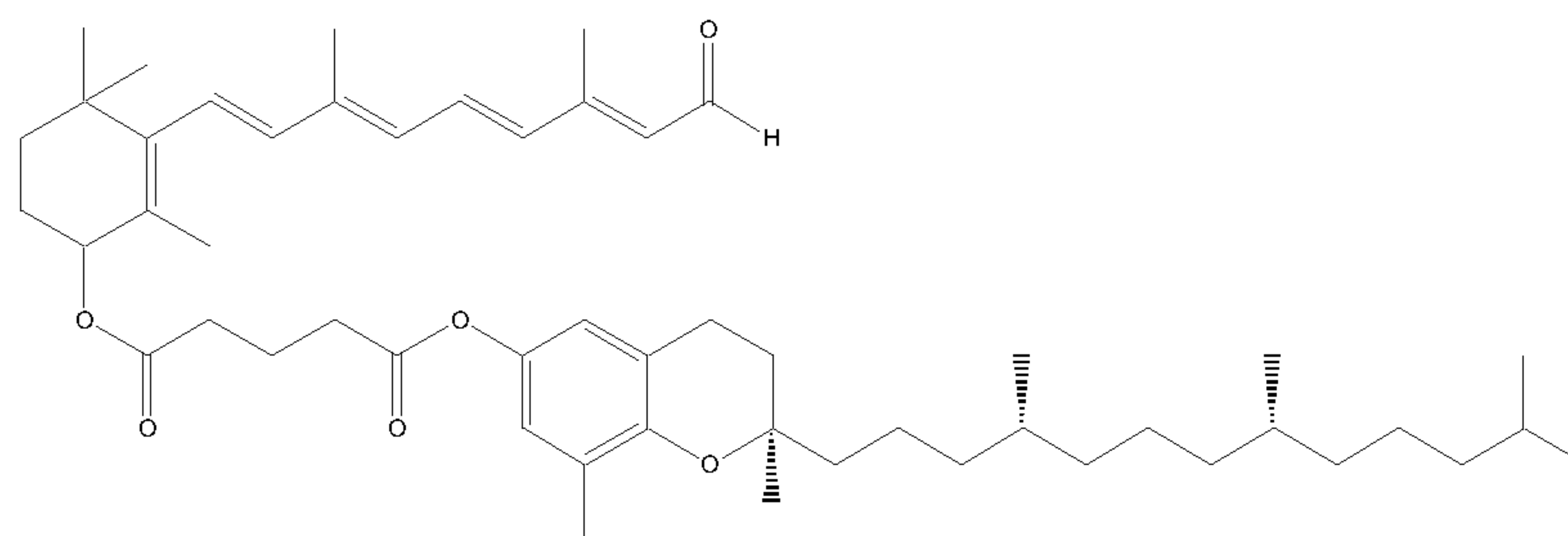
20

Les mêmes conditions opératoires que précédemment sont appliquées au (+)-delta-Tocopherol et à l'acide succinique. Ce dérivé est ensuite couplé à l'Hydroxyrétnal par estérification, sur une échelle opératoire de 200mg avec un rendement global de 3%.

5 CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.5$

Exemple 22 :

10 **Bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyl-tridecyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide pentanedioïque**



15 Les mêmes conditions opératoires que précédemment sont appliquées au (+)-delta-Tocopherol et à l'acide glutarique. Ce dérivé est ensuite couplé à l'Hydroxyrétnal par estérification, sur une échelle opératoire de 250mg avec un rendement global de 21%.

CCM (Heptane/ acétate d'éthyle 7/3) : $R_f = 0.6$

20

25

Exemple 23 :**Composition blanchissante :**

Composition (émulsion H/E)	Quantité (g)
Composé de l'exemple 3	0,1
Vaseline®	8
Glycérine 99.5%	15
Stéarate glyceryl SG	5
Stearique acide	3
Paraffine liquide 352	4
Cyclopentasiloxane	3
Macrogol 600	5
Ethanolamine (tri)	0,5
Paraben	0,4
Eau purifiée	QSP 100

5

Lotion blanchissante :

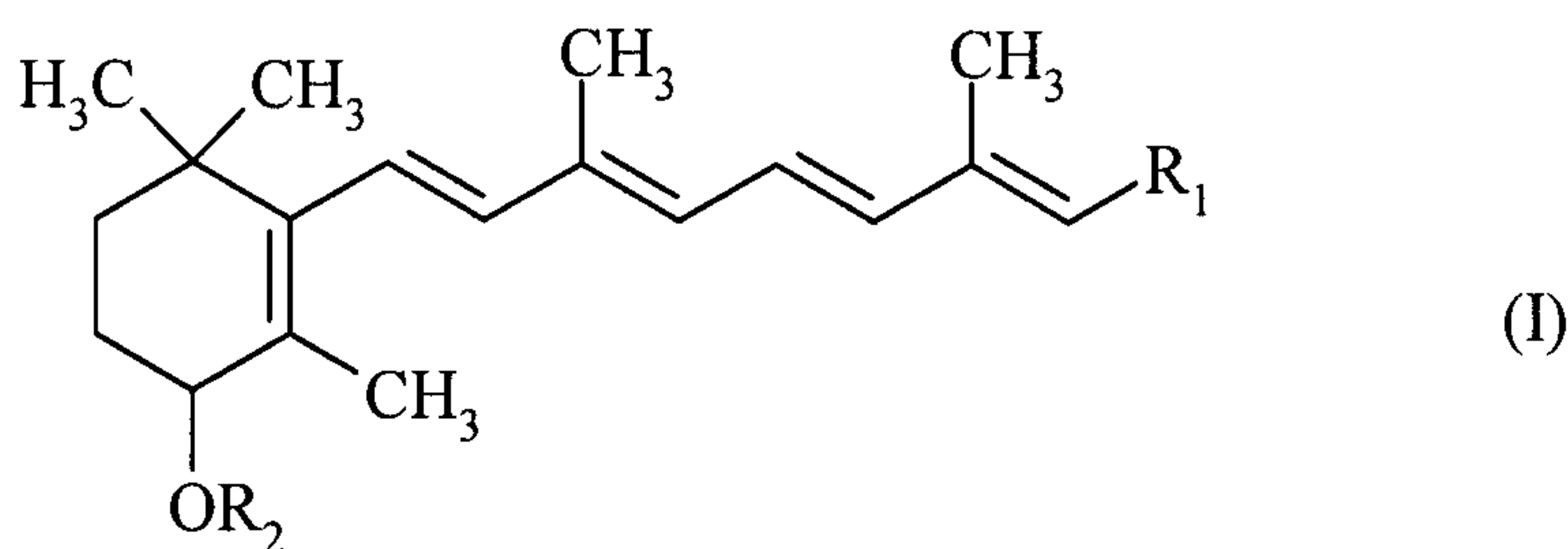
Composition	Quantité (g)
Composé de l'exemple 3	0,1
Betaine cocamidopropyl B4F	2
Macrogol 600	4
Phenylethyl alcool	0,5
Ethanolamine (tri)	0,04
Eau purifiée	QSP 100

10

15

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



5

dans laquelle :

R_1 représente un groupement R'_1 ou $-A-R'_1$, dans lesquels R'_1 est $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, et A

10 représente un groupement alkylène $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié, alkénylène $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié, ou alkynylène $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ linéaire ou ramifié,

R_2 représente :

- 15 • un groupement aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
- un résidu osidique qui est glucose, galactose, fructose, mannose, fucose ou rhamnose, dans lequel un ou plusieurs groupements hydroxy sont éventuellement protégés par des groupements benzyle, acétyle et/ou benzoyle,
- 20 • un résidu d'acide gras correspondant à un acide gras linéaire comportant de 4 à 30 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, acétoxy ou par un radical amino protégé ou non,
- 25 • un groupe $-\text{OC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ tocophéryle (alpha, bêta, gamma ou delta), avec $2 \leq n \leq 10$, ou

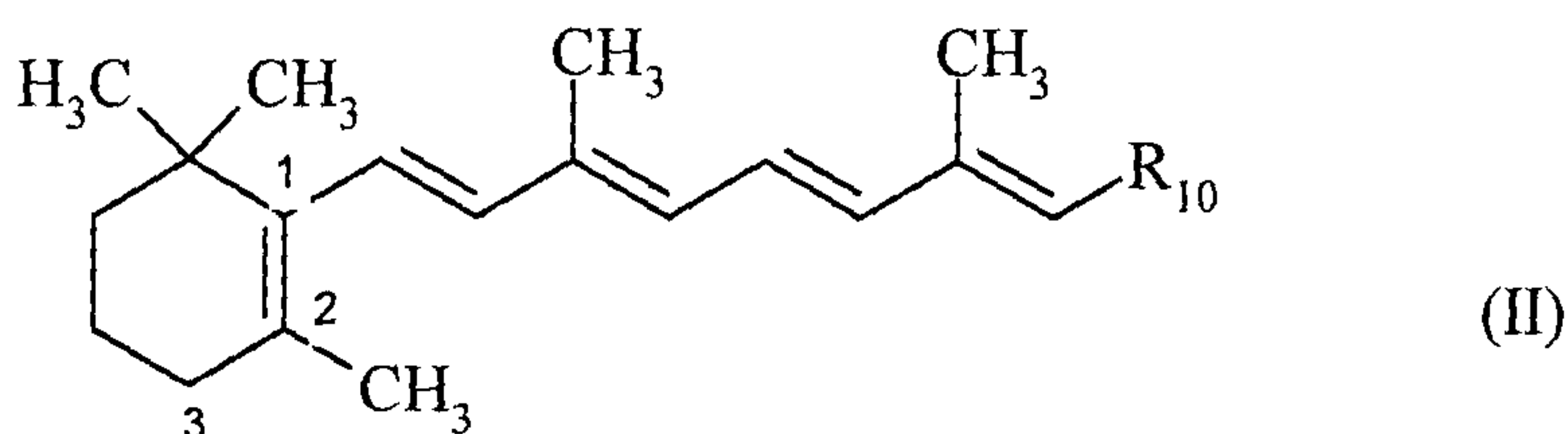
- 5 • un groupe $-R'_2-O-R_6$, dans lequel R'_2 est un groupement arylène éventuellement substitué ou hétéroarylène éventuellement substitué, et R_6 représente un atome d'hydrogène ; un groupement alkyle C_1-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; alkényle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; alkynyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié ; un radical tocophéryle éventuellement substitué ou un analogue qui est l'alpha, le bêta, le gamma ou le delta tocophéryle, un résidu d'acide aminé qui est Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, trp, Tyr, la β -alanine ou l'allylglycine ; ou un résidu osidique qui est glucose, galactose, fructose, mannose, fucose ou rhamnose, dans lequel un ou plusieurs groupements hydroxy sont éventuellement protégés par des groupements benzyle, acétyle et/ou benzoyle,
- 10
- 15 R_3 et R_4 représentent indépendamment un radical alkyle C_1-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ou alkynyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, et
- 20 R_5 représente un radical alkyle C_1-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkényle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié éventuellement substitué, alkynyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié, ou acyle C_2-C_{16} linéaire ou ramifié,
- leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs éventuels sels d'addition à un acide ou à une base physiologiquement acceptable.
- 25
- 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R_1 représente un groupement qui est $-COOH$, $-COOR_3$, $-CHO$, $-CH_2OH$, ou $-CH_2OR_5$, dans lesquels R_3 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1.
- 30 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel A représente un groupement méthylène.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R_2 représente un groupe $-R'_2-O-R_6$, dans lequel R'_2 est un groupement arylène éventuellement substitué, et R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, ou un résidu osidique.
- 5
5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, dans lequel R'_2 représente un groupement phénylène, et R_6 représente un résidu de sucre qui est glucose, galactose, fructose, mannose, fucose ou rhamnose.
- 10 6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, ledit composé étant :
- l'acide (2E,4E,6E,8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6-triméthyl-3-[4-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénoïque,
 - 15 - l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque,
 - le (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-méthoxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénal,
 - 20 - l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-[3-(4-hydroxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque,
 - 25 - le (2E, 4E, 6E, 8E)-9-[3-(4-hydroxy-phénoxy)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénal,
 - le (2E, 4E, 6E, 8E)-3,7-diméthyl-9-{2,6,6 triméthyl-3-diméthyl-[4-((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-hydroxyméthyl-tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phénoxy]-cyclohex-1-ényl}-nona-2,4,6,8-tétraénal,
 - 30

- le 9-[(3-trans décénoate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8 tétraènal,
- le 9-[(3-linoléate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8
5 tétraènal,
- le 9-[(3-linolénate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal,
- 10 - l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraényl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-ényl de l'acide (9Z,12Z,15Z)-Octadéca-9,12,15-triènoïque,
- le 9-[(3-lipoate)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-
15 tétraènal,
- le 9-[[3-(8-hydroxy-5-méthyl-2-octénoate)]-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraènal,
- 20 - l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraényl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-ényl de l'acide (E)-14-hydroxy-tétradec-2-énoïque,
- l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraényl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-ényl de l'acide (E)-10-hydroxy-dec-2-énoïque,
25
- l'ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraényl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-ényl de l'acide (E)-10-acétoxy-dec-2-énoïque,
- le 9-[(3-tétraacétyl glucose)-2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl]-3,7-diméthyl-
30 nona-2,4,6,8-tétraènal,

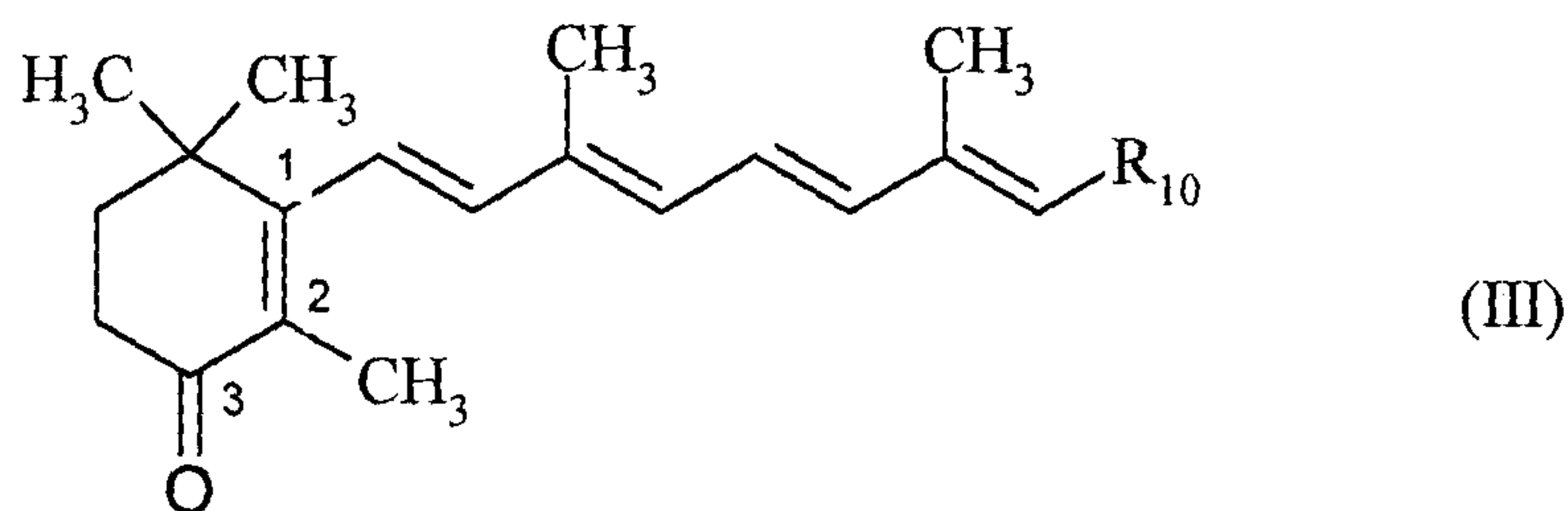
- le bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R, 8R)-4,8,12-triméthyl-tridécyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide heptanedioïque,
- 5 - le bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraenyl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-ènyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyl-tridécyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide nonanedioïque,
- le bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraenyl)-2,4,4-
- 10 triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyl-tridécyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide succinique,
- ou
- le bis ester 3-((1E,3E,5E,7E)-3,7-diméthyl-9-oxo-nona-1,3,5,7-tétraenyl)-2,4,4-
- 15 triméthyl-cyclohex-2-enyl et (R)-2,8-diméthyl-2-((4R,8R)-4,8,12-triméthyl-tridécyl)-1-benzopyran-6-yl de l'acide pentanedioïque.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le composé de formule (II) :

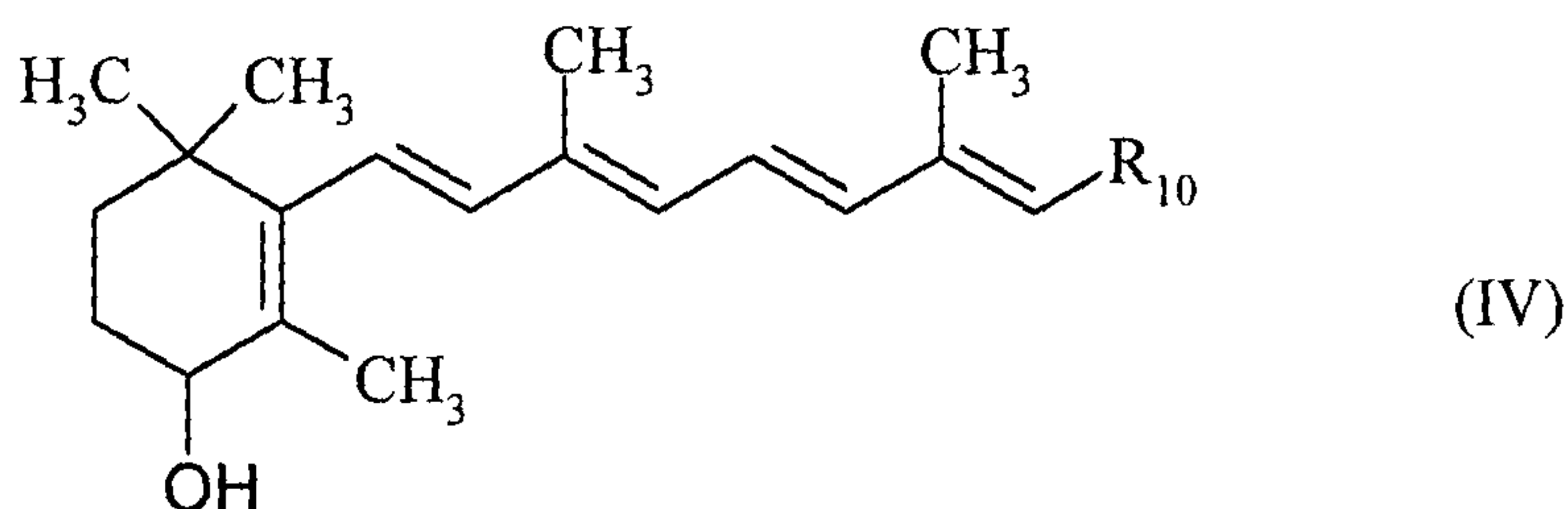


20

dans laquelle R_{10} a la même signification que le radical R_1 défini dans la revendication 1, à l'exception du groupement $-CH_2OH$,
 est soumis à une réaction d'oxydation allylique en position 3, pour conduire à un
 25 composé de formule (III) :

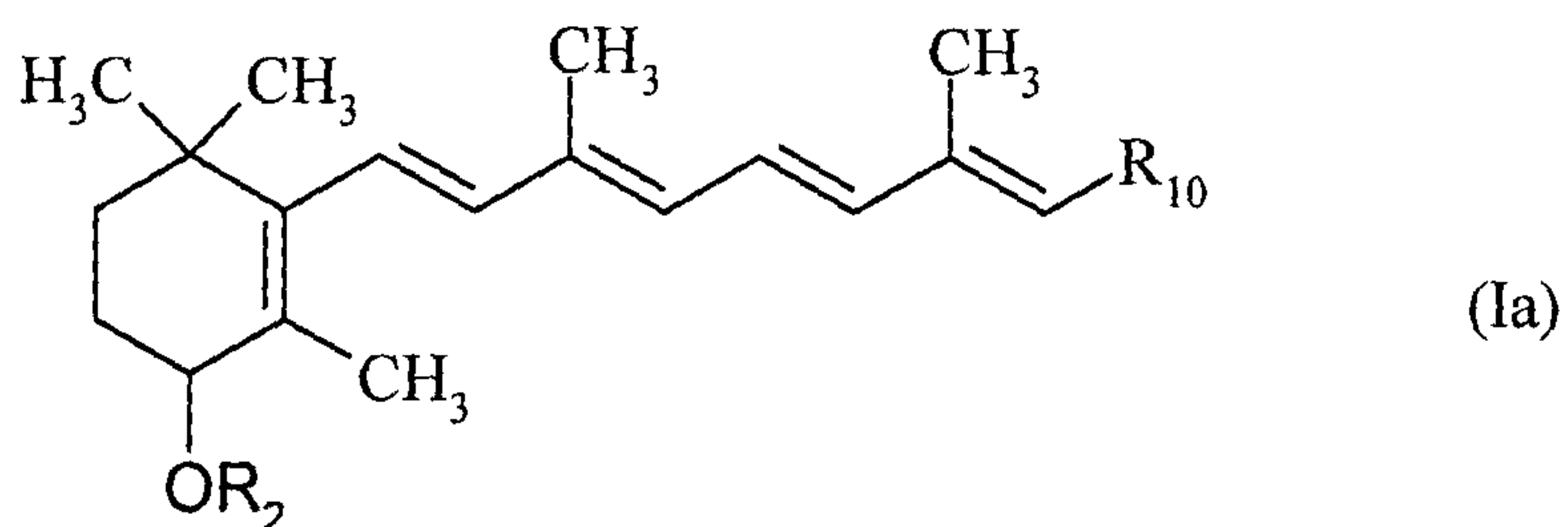


dans laquelle R_{10} est tel que défini précédemment,
 dont la fonction carbonyle en position 3 est ensuite réduite en alcool correspondant
 5 de formule (IV) :



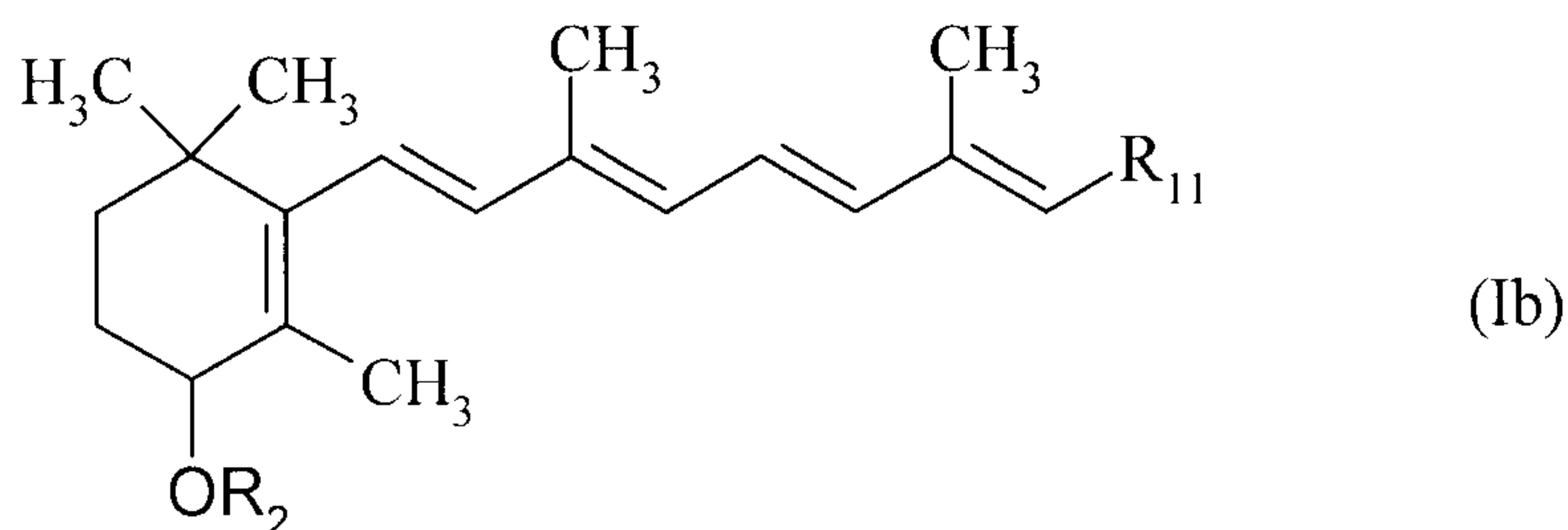
composé (IV) qui subit une réaction d'alkylation ou de couplage en milieu alcalin,
 10 acide ou neutre, éventuellement en présence d'un agent de couplage, à l'aide d'un
 réactif de formule R_2-X dans laquelle X représente un groupement hydroxy, ou un
 atome d'halogène, étant entendu que le groupement hydroxy peut être si nécessaire
 activé sous la forme d'un groupe partant,
 pour conduire à un composé de formule (Ia) :

15



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_2 est tel que défini dans la
 revendication 1, et R_{10} a la même signification que précédemment,

qui, lorsque le radical R_{10} représente un groupement $-\text{COOR}_3$ tel que défini dans la revendication 1, peut subir une réaction d'hydrolyse ou de réduction pour conduire au composé de formule (Ib) :



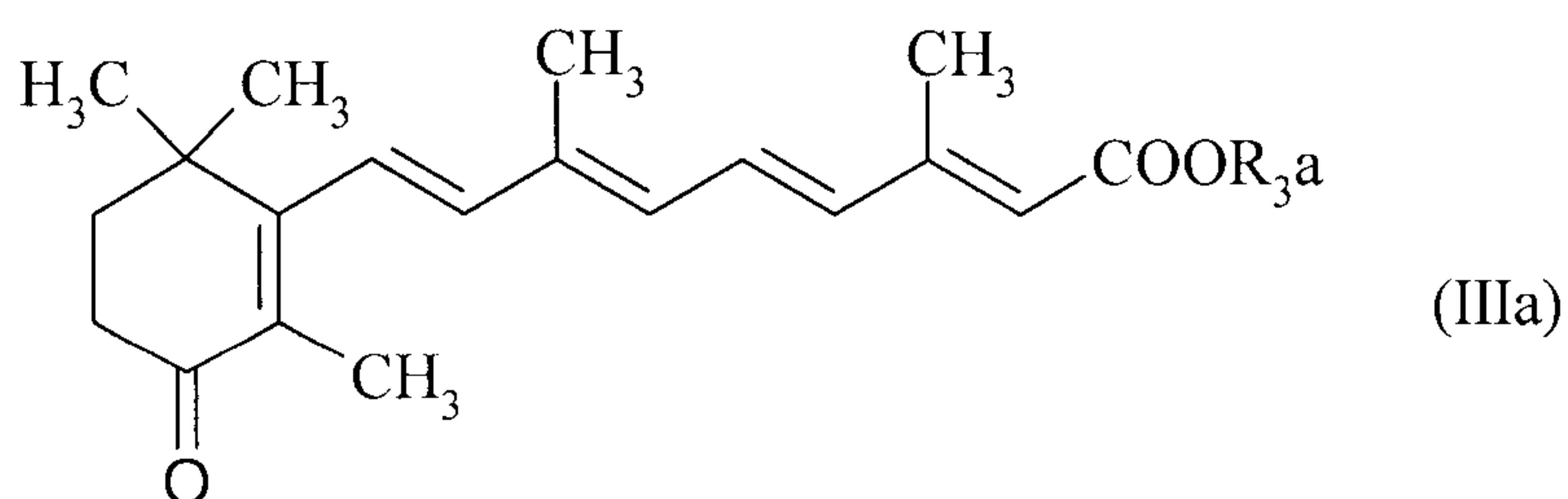
5

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel R_2 est tel que défini dans la revendication 1, et R_{11} représente un groupement $-\text{COOH}$ ou CH_2OH ,

10 étant entendu que les différents groupements présents sur les composés précédents peuvent être à tout moment opportun de la synthèse protégés puis déprotégés en fonction de leurs incompatibilité avec les réactifs utilisés.

8. Utilisation d'un composé de formule (IIIa) :

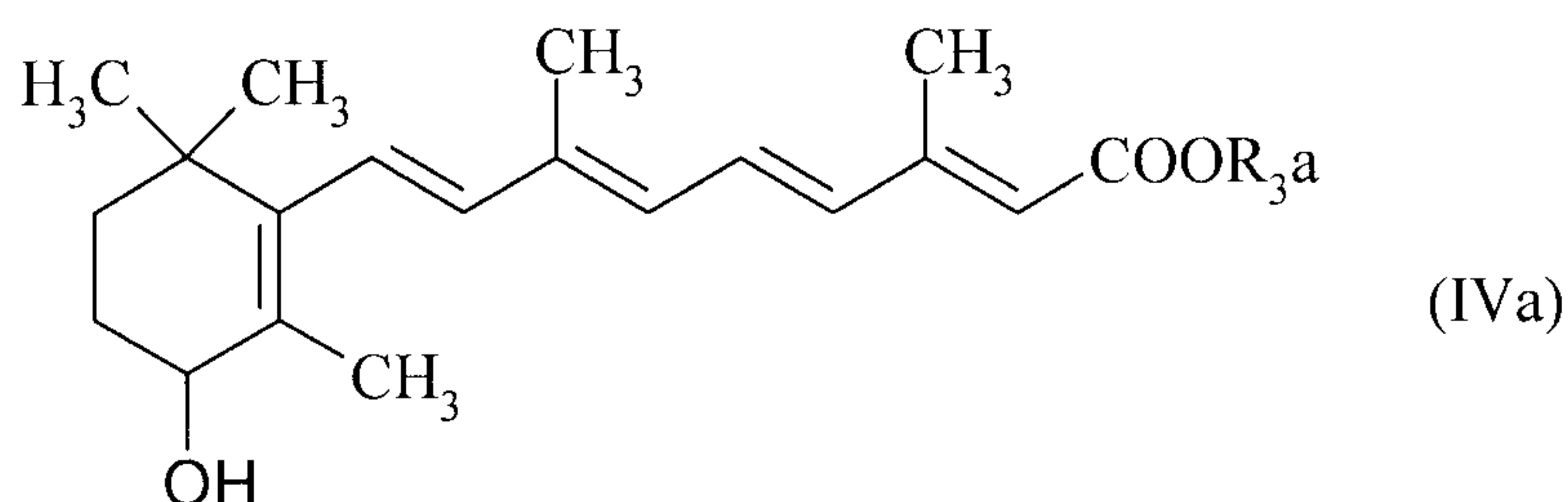
15



dans laquelle le groupement R_{3a} représente un groupement alkyle $\text{C}_3\text{-C}_{16}$ ramifié comme intermédiaire de synthèse pour l'obtention des composés de formule (I) dans
 20 lesquels R_1 représente un groupement R'_1 qui est $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CONR}_3$, R_4 , $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

9. Utilisation selon la revendication 8, dans laquelle le composé de formule (IIIa) est l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-(3-oxo-2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

5 10. Utilisation d'un composé de formule (IVa) :



dans laquelle R_{3a} représente un groupement alkyle C_3-C_{16} ramifié comme
 10 intermédiaire de synthèse pour l'obtention des composés de formule (I) dans
 lesquels R_1 représente un groupement R'_1 qui est $-COOH$, $-COOR_3$, $-CONH_2$, $CONHR_3$,
 $-CONR_3$, R_4 , $-CHO$, $-CH_2OH$, ou $-CH_2OR_5$ tel que défini dans l'une quelconque des
 revendications 1 à 6.

15 11. Utilisation selon la revendication 10, dans laquelle le composé de formule (IVa)
 est l'ester tert-butylique de l'acide (2E,4E,6E,8E)-9-(3-Hydroxy-2,6,6-triméthyl-
 cyclohex-1-ényl)-3,7-diméthyl-nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

20 12. Composition cosmétique ou dermatologique comprenant au moins un composé
 de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans
 un milieu physiologiquement acceptable.

25 13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle la quantité de composé de
 formule (I) varie entre 0,01% et 5% en poids par rapport au poids total de la
 composition.

14. Utilisation d'une composition cosmétique contenant au moins un composé de
 formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans

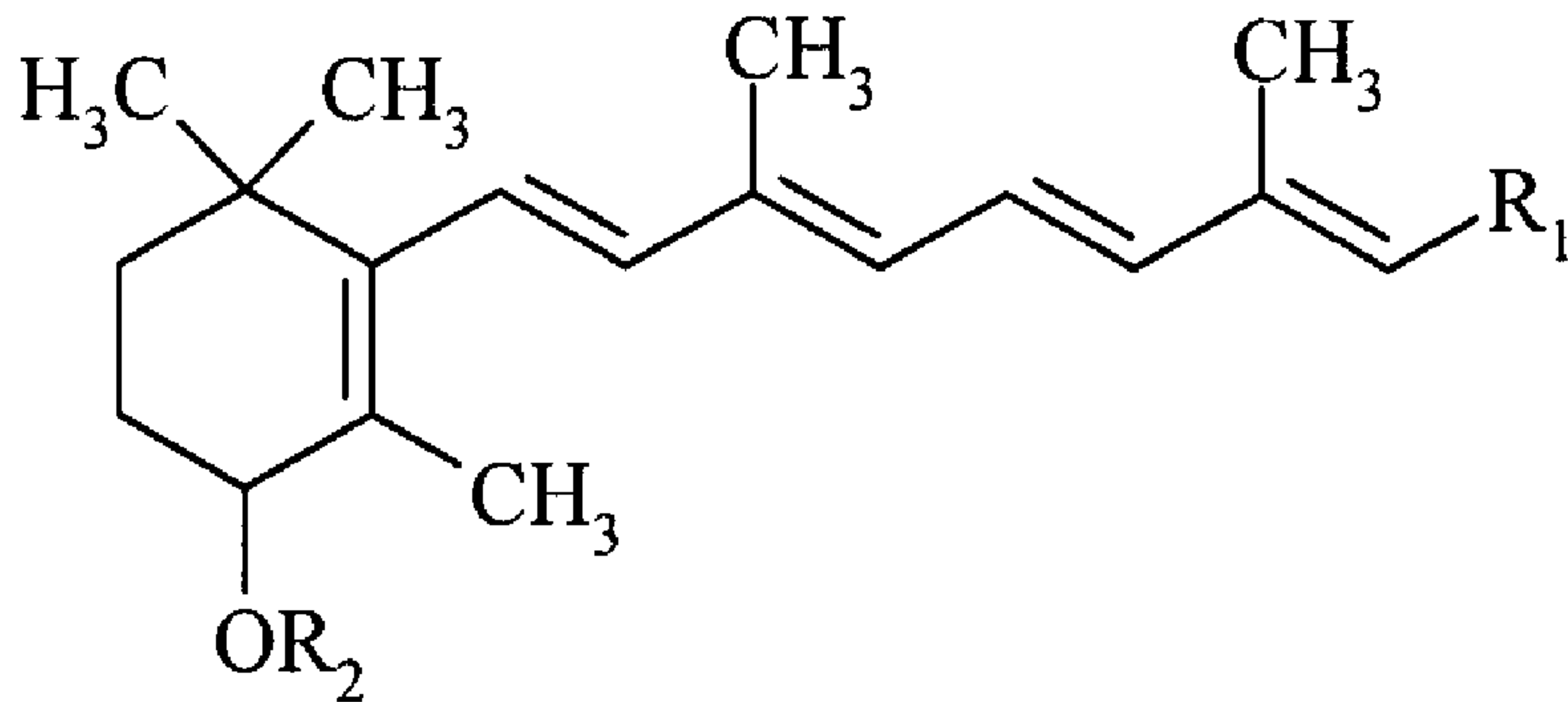
un milieu physiologiquement acceptable pour le blanchiment et/ou l'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux.

5 **15.** Utilisation d'au moins un composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à dépigmenter la peau et/ou les poils et/ou les cheveux.

10 **16.** Utilisation d'au moins un composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'une composition destinée à dépigmenter la peau.

15 **17.** Utilisation de la composition telle que définie dans la revendication 12 ou 13, pour le blanchiment et/ou l'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux.

18. Composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour le blanchiment et/ou l'éclaircissement de la peau humaine et/ou des poils et/ou des cheveux.



(I)