



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/11/17
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/05/26
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/04/20
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/002856
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/053985
(30) Priorité/Priority: 2004/11/19 (FR0412325)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 401/00* (2006.01),
C07C 37/20 (2006.01), *C07C 39/15* (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
TERRANOVA, ERIC, FR;
DAVER, SEBASTIEN, FR;
MARTY, CHRISTINE, FR;
PASCAL, JEAN-CLAUDE, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DU 3-[5'-(3,4-BIS-HYDROXYMETHYL-BENZYLOXY)-2'- ETHYL-2-
PROPYL-BIPHENYL-4-YL]-PENTA-3OL.
(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING 3-[5'-(3,4-BIS-HYDROXYMETHYL-BENZYLOXY)-2'- ETHYL-2-PROPYL-
BIPHENYL-4-YL]-PENTA-3-OL

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de fabrication du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-2'-ethyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol ainsi qu'à un composé nouveau, le 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl- 3-ol, utile comme intermédiaire de synthèse dans ledit procédé.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
26 mai 2006 (26.05.2006)(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/053985 A1(51) Classification internationale des brevets :
C07C 401/00 (2006.01) *C07C 37/20* (2006.01)
C07C 39/15 (2006.01)(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'OREAL,
D.I.P.I., 25-29 Quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002856(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(22) Date de dépôt international :
17 novembre 2005 (17.11.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0412325 19 novembre 2004 (19.11.2004) FR(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).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : GAL-
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.
[FR/FR]; 635, route des Lucioles, Quartier des clausonnes,
F-06560 Valbonne Sophia Antipolis (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : TERRA-
NOVA, Eric [FR/FR]; 102 avenue de la Bastide, F-06520
Magagnosc (FR). DAVER, Sébastien [FR/FR]; Route de
la Badine, La Beauvoisinière B, F-06600 Antibes (FR).
MARTY, Christine [FR/FR]; 215, chemin de l'Oliveaie,
F-06410 Biot (FR). PASCAL, Jean-Claude [FR/FR]; 170,
avenue de Gairaut, F-06100 Nice (FR).

Publiée :

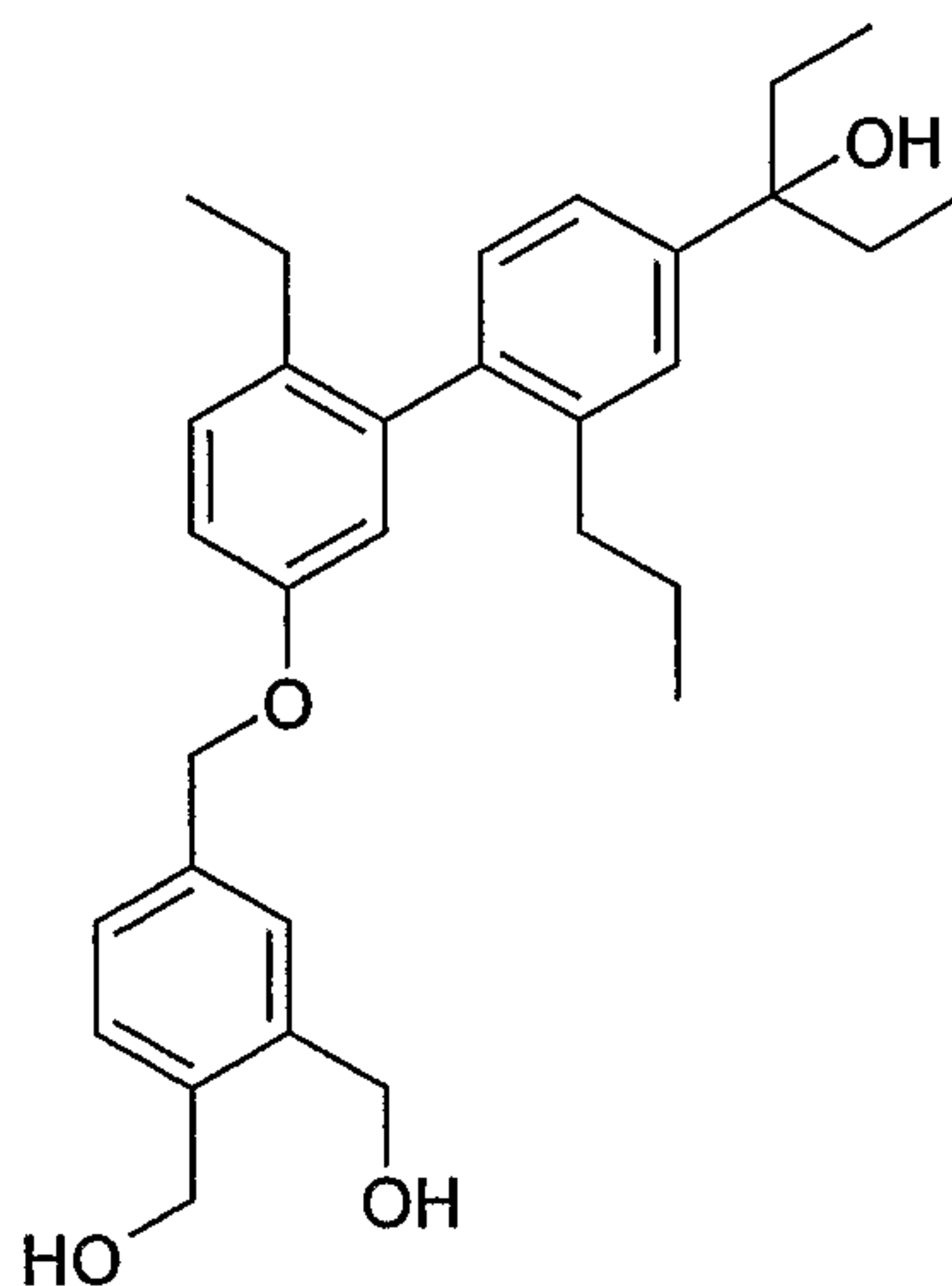
— avec rapport de recherche internationale

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING 3-[5'-(3,4-BIS-HYDROXYMETHYL-BENZYLOXY)-2'- ETHYL-2-
PROPYL-BIPHENYL-4-YL]-PENTA-3-OL(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DU 3-[5'-(3,4-BIS-HYDROXYMETHYL-BENZYLOXY)-2'-
ETHYL-2-PROPYL-BIPHENYL-4-YL]-PENTA-3OL.(57) Abstract: The invention concerns a novel method for preparing 3-[5'-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-2'- ethyl-2-propyl-
biphenyl-4-yl]-penta-3-ol as well as a novel compound, 6-ethyl-4'-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl- 3-ol, useful as
synthesis intermediate in said method.(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de fabrication du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzy-
loxy)-2'-ethyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol ainsi qu'à un composé nouveau, le 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-pro-
pyl-biphenyl- 3-ol, utile comme intermédiaire de synthèse dans ledit procédé.

WO 2006/053985 A1

Nouveau procédé de préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphényl-4-yl]-penta-3-ol.

La présente invention concerne un procédé de préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphényl-4-yl]-penta-3-ol de formule :



Les composés de la famille du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphényl-4-yl]-penta-3-ol ci-dessus, et leur utilisation en médecine humaine ont été décrits par la demanderesse dans le brevet WO 03/050067.

Dans cette demande de brevet, la synthèse du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphényl-4-yl]-penta-3-ol est effectuée en 17 étapes. La plupart des intermédiaires générés dans cette synthèse sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice rendant la fabrication de ce produit difficile à grande échelle.

Egalement, du fait de ce nombre important d'étapes, le rendement global de cette synthèse est très faible, inférieur à 0,5%, et les temps de fabrication sont très longs.

Dans la présente invention, la demanderesse a mis au point un nouveau procédé de préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphényl-4-yl]-penta-3-ol en quatre étapes permettant de remédier aux problèmes exposés ci-dessus selon le schéma de la **figure 1**.

L'invention concerne donc un procédé de préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphényl-4-yl]-penta-3-ol caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

5 a) conversion de la 1-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-propan-1-one en acide trifluorométhane sulfonique 4-propionyl-2-n-propyl-phényl ester suivie, *in situ*, d'une réaction de type Suzuki avec l'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phényl-boronique ;

10 b) déméthylation de la 1-(2'-éthyl-5'-méthoxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one par chauffage avec un excès de sels de pyridine ;

15 c) conversion de la 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one en 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphényl-3-ol par réaction avec du bromure d'éthyle magnésium ou de l'éthyle lithium ;

15 d) condensation du 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphényl-3-ol avec l'acide 4-bromométhyl-phthalique, diméthyl ester suivie, *in situ*, d'une réaction de réduction avec du borohydrure de lithium.

20 De façon plus précise, le procédé selon l'invention comprend les étapes détaillées suivantes :

25 - La première étape de ce procédé (étape a) ci-dessus ou I01 sur la figure 1) est une réaction « one pot » de conversion de la 1-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-propan-1-one (préparé selon Demerseman et al. Bull.Soc.Chim.Fr. ; 1963 ; 2559-2562 ou Stoughton ; Baltzly ; Bass. J.Am.Chem.Soc. ;56 ;1934 ;2007) par action de l'anhydride trifluorométhane sulfonique (Tf₂O) en présence de triéthylamine (NEt₃) en son dérivé acide trifluorométhane sulfonique 4-propionyl-2-n-propyl-phenyl ester suivie d'une condensation, *in situ*, de type Suzuki avec l'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phényl boronique
30 (préparé selon un procédé décrit dans la demande de brevet **FR2863613** en présence de K₂CO₃ et d'une quantité catalytique de PdCl₂(PPh₃)₂ ou de Pd(PPh₃)₄.

35 Cette réaction « one pot » s'effectue dans des solvants tels que le tétrahydrofurane (THF), le diméthylformamide (DMF), les solvants aromatiques comme le toluène, les solvants éthers comme le diisopropyléther, les solvants halogénés comme le

chloroforme, les alcanes comme le pentane, l'hexane ou l'heptane. Les solvants préférentiellement utilisés dans cette réaction sont le DMF et/ou le toluène.

La réaction s'effectue à des températures comprises entre 5 et 140°C préférentiellement à 120°C.

- 5 Les quantités de catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ utilisés dans cette réaction peuvent varier entre 0.001 et 0.05 équivalent molaire par rapport à la quantité de 1-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-propan-1-one. De préférence, on utilisera entre 0.01 et 0.05 équivalent molaire de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

- 10 - Dans la seconde étape (étape b) ci-dessus ou I02 sur la figure 1), la 1-(2'-éthyl-5'-méthoxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one est soumise à une réaction de déméthylation avec un sel de pyridine. La réaction s'effectue sans solvant à des températures comprises entre 80 et 200°C préférentiellement à 170°C.

- 15 Les sels de pyridine utilisés dans cette réaction peuvent être le chlorhydrate, le bromhydrate ou l'iodhydrate et peuvent varier entre 1 et 10 équivalents molaires. De préférence on utilisera 5 équivalents molaires.

- La troisième étape (étape c) ci-dessus ou I03 sur la figure 1) est la transformation du 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one en un composé nouveau,
20 le 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol par réaction avec le bromure d'éthyle magnésium ou avec l'éthyle lithium.

Les solvants préférentiellement utilisés dans cette réaction sont des éthers tels que l'éther éthylique, le terbutyl diméthyl éther ou le tétrahydrofurane.

- 25 La réaction s'effectue à des températures comprises entre -20°C et 20°C, préférentiellement à 0°C.

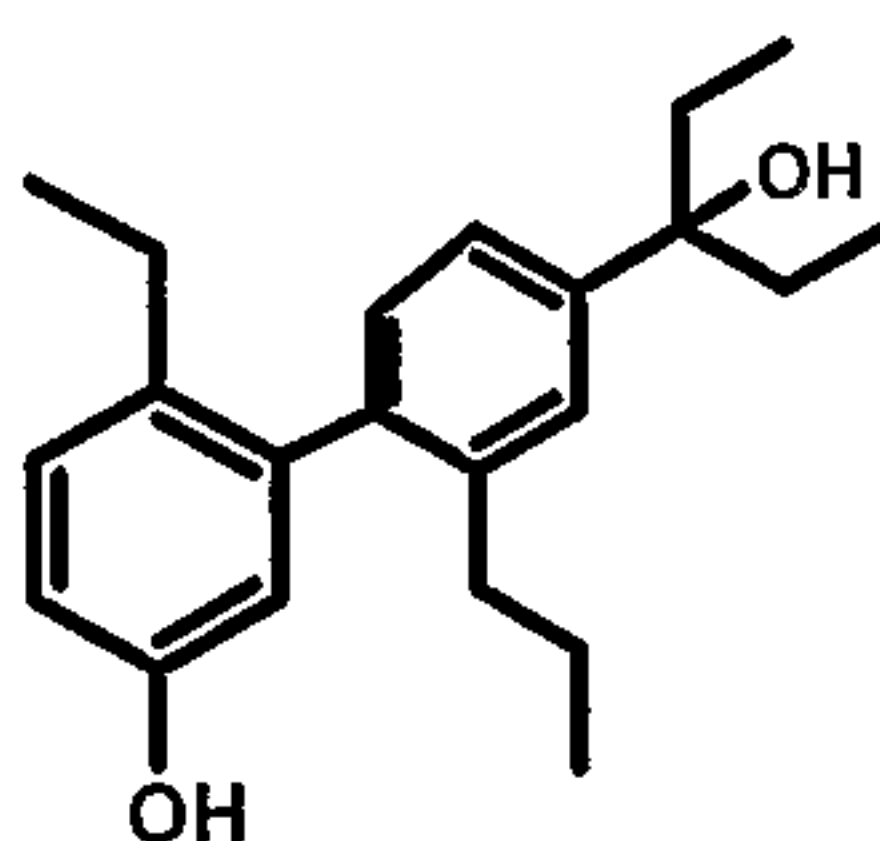
Les quantités de bromure d'éthyle magnésium ou d'éthyle lithium utilisées dans cette réaction peuvent varier entre 2 et 5 équivalents molaires. De préférence on utilisera 2.2 équivalents molaires.

- 30 - Dans l'étape suivante (étape d) ci-dessus ou I04 sur la figure 1), le 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphényl-3-ol est condensé avec l'acide 4-bromométhyl-phthalique di-méthyl ester (préparé selon une méthode analogue à celle décrit par E.H.White, D.F.Roswell et O.C.Zafiriou dans J.Org.Chem. 34 (8), 2462-2468, 1969 et J.W.Leon, M.Kawa et J.M.J.Frechet dans J.Amer.Chem.Soc., 118,8847-8859,1996) en
35 présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans le tétrahydrofurane au reflux. Les

deux fonctions carboxyliques sont ensuite réduites *in situ* par l'addition de borohydrure de lithium (LiBH_4) puis chauffage au reflux du tétrahydrofurane.

La première réaction peut être catalysée par des agents de transfert de phase tels que l'Aliquat 336 ou le bromure de tetrabutyl ammonium en présence d'iodure de potassium.

La présente invention concerne également le composé nouveau 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol de structure :



et son procédé de fabrication.

L'invention concerne donc également le procédé de transformation du 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one en 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol par réaction avec le bromure d'éthyle magnésium ou avec de l'éthyle lithium.

Les solvants préférentiellement utilisés dans cette réaction sont des éthers tels que l'éther éthylique, le terbutyl diméthyl éther ou le tétrahydrofurane.

La réaction s'effectue à des températures comprises entre -20°C et 20°C , préférentiellement à 0°C . Les quantités de bromure d'éthyle magnésium ou d'éthyle lithium utilisées dans cette réaction peuvent varier entre 2 et 5 équivalents molaires. De préférence on utilisera 2.2 équivalents molaires.

Après traitement le 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol est cristallisé dans du diisopropyl ether ou du dichlorométhane permettant d'obtenir ce produit avec une pureté supérieure à 99%.

L'invention se rapporte également à l'utilisation du 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol pour la préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol.

A titre d'exemple, sans aucun caractère limitatif, on trouvera ci-dessous une description du procédé permettant la préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol.

5

Exemple 1 : Préparation 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol.

1) 1-(2'-éthyl-5'-méthoxy-2-propyl-biphenyl-4-yl)-propane-1-one

10 Dans un réacteur de 4 litres sous azote, on charge 203g de 1-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-propan-1-one et 1 litre de toluène. On refroidit le milieu vers -5°C puis on additionne rapidement 176mL de triéthylamine, puis 196mL d'anhydride trifluorométhane sulfonique en 1 heure entre -5°C et +1°C. Après 30mn d'agitation, on introduit 1 litre d'une solution K₂CO₃ 2M, puis 190g d'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phenyl-
15 boronique en solution dans 610mL de diméthylformamide. On ajoute 12g de tetrakis triphenylphosphine palladium (0) et on chauffe le milieu réactionnel au reflux pendant 2h. Après être revenu à température ambiante, on lave le milieu réactionnel 3 fois avec 610mL d'une solution NH₄Cl saturée puis avec 610mL d'eau. On évapore sous vide les solvants de la phase organique. On reprend le produit brut obtenu dans 1 volume de
20 dichlorométhane que l'on dépose sur 3 fois son poids de silice. On élue avec 16 volumes de chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, on obtient 335g de 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphenyl-4-yl)-propan-1-one (huile beige ; rendement 100%).

25 *2) 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one*

Dans un ballon on place 413 g (1.33 moles) de 1-(2'-éthyl-5'-méthoxy-2-propyl-biphenyl-4-yl)-propane-1-one et 768 g (6.64 moles) de chlorhydrate de pyridine. Sous agitation le mélange est chauffé à 160-170°C pendant 4 heures. On laisse le milieu réactionnel revenir à 100-110°C et on ajoute 800 ml d'eau. Le mélange est refroidi à
30 30°C et extrait avec 1,6 litres d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 600 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées et lavées deux fois avec 800 ml d'eau. Après évaporation sous vide réduit, on obtient 410 g de 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one sous forme d'une huile.

35

3) 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol

Dans un réacteur on place 370g (1.248 moles) de 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one en solution dans 3.7 litres de tétrahydrofurane. A cette solution refroidie à -10°C, on coule lentement 915 ml d'une solution 3M de bromure d'éthyle magnésium dans l'éther éthylique. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel
5 est maintenu sous agitation pendant 1 heure puis transféré sur 5 litres d'une solution de chlorure d'ammonium 2.5 molaire dans l'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 800 ml d'eau. Après évaporation sous vide réduit, le résidu est dissous par 2.75 litres de chlorure de méthylène au reflux. On laisse le milieu revenir à température ambiante sous agitation puis on le refroidit à 5°C. Les cristaux sont filtrés
10 puis séchés sous vide. On obtient 260g (64%) de 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol.

Point de fusion : 130°C

¹H RMN (DMSO d₆) (ppm) : 0.67-0.74, m ; 9H, 0.9, t, 3H ; 1.38, m, 2H ; 1.71-1.77, m, 4H ; 2.13-2.35, m, 4H ; 4.48, s, 1H ; 6.45, d, 1H ; 6.70, dd, 1H ; 6.94, d, 1H ; 7.07, d, 1H ; 7.18, dd, 1H ; 7.26, s, 1H ; 9.16, s, 1H
15

4) 13-[5'-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-2'-ethyl-2-propyl-biphenyl-]-penta-3-ol

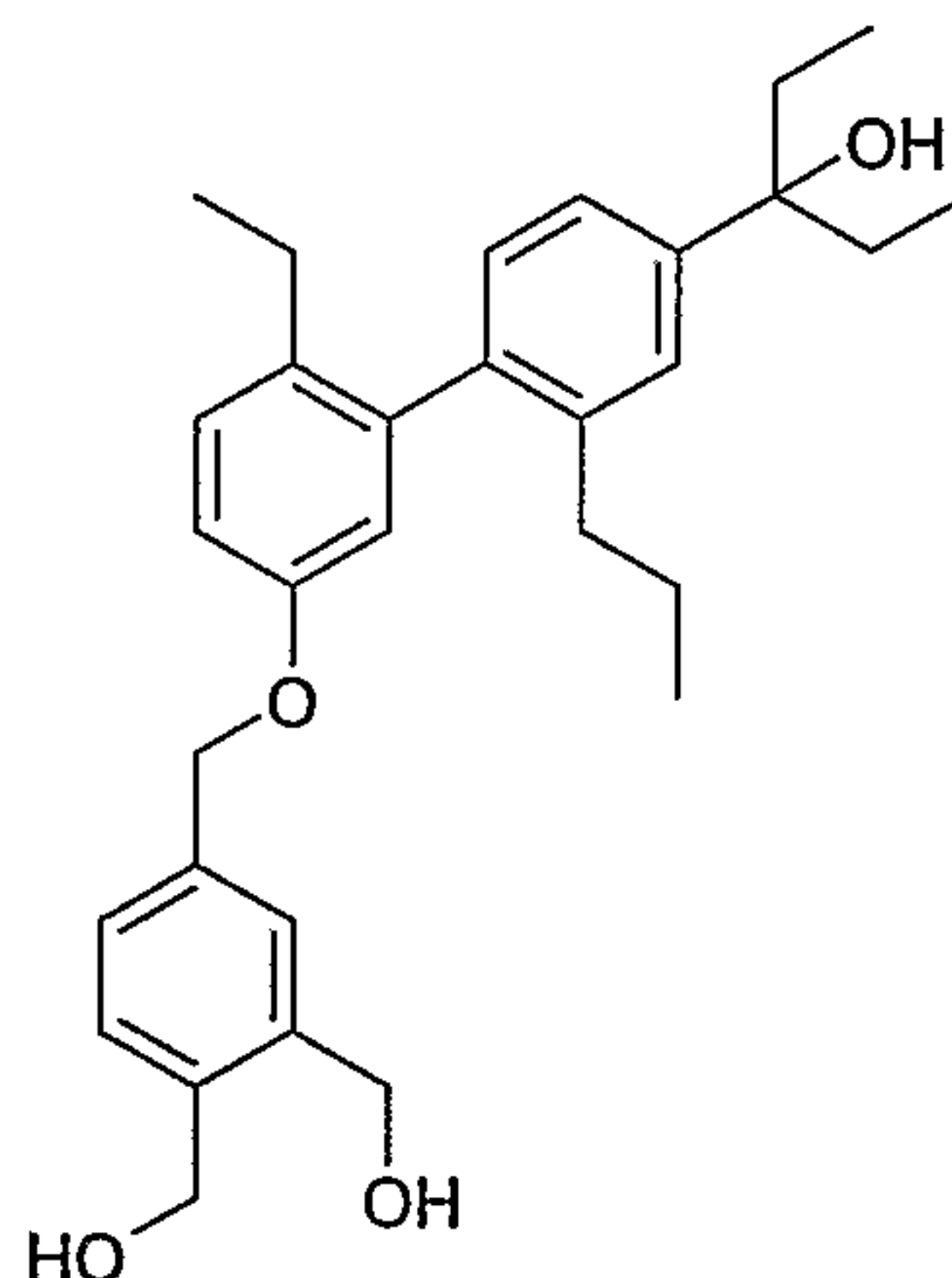
Dans un ballon muni d'une agitation mécanique, on introduit 40g (0.123 mole) de 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol, 37 g (0.129 mole) d'acide 4-bromo-méthyl-phthalique, diméthyl ester, 17.8 g (0.129 mole) de carbonate de potassium, 500 mg d'Aliquat 336 et 100 mg d'iodure de potassium dans 400 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, on ajoute par portions 4 g (0.184 mole) de borohydrure de lithium. On chauffe à nouveau pendant 4 heures. On laisse le milieu revenir à température ambiante puis on le transfère lentement sur 600 ml d'eau glacée. Après deux heures sous agitation la phase organique est extraite par 100 ml d'acétate d'éthyle, lavée deux fois avec 200 ml d'eau. La phase organique est évaporée sous vide réduit et le résidu est dissous dans un mélange éther diisopropylique/éthanol à
25
30 50°C.

Après une nuit sous agitation, les cristaux sont filtrés et séchés sous vide. On obtient 41.6 g (71%) de 3-[5'-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-2'-ethyl-2-propyl-biphenyl-]-penta-3-ol.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-2'-ethyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol de structure :

5



caractérisé en ce qu'il comprend les 4 étapes suivantes :

- a) conversion de la 1-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-propan-1-one en acide trifluorométhane sulfonique 4-propionyl-2-n-propyl-phényl ester suivie d'une réaction avec l'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phényl-boronique ;
- b) déméthylation de la 1-(2'-éthyl-5'-methoxy-2-propyl-biphenyl-4-yl)-propane-1-one par chauffage avec un excès de sels de pyridine ;
- c) conversion de la 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one en 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol par réaction avec du bromure d'éthyle magnésium ou avec de l'éthyle lithium ;
- d) condensation du 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol avec l'acide 4-bromo-méthyl-phthalique, diméthyl ester suivie, *in situ*, d'une réaction de réduction avec du borohydrure de lithium.

20

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de l'étape a) est une réaction de conversion de la 1-(4-hydroxy-3-propyl-phenyl)-propan-1-one par action de l'anhydride trifluorométhane sulfonique (Tf_2O) en présence de triéthylamine (NEt_3) en son dérivé acide trifluorométhane sulfonique 4-propionyl-2-n-propyl-phenyl ester, suivie d'une condensation de type Suzuki avec l'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phényl boronique et en ce que lesdites réactions de l'étape a) se font *in situ* en présence de K_2CO_3 , d'une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dans des solvants tels que le tétrahydrofurane (THF), le diméthylformamide (DMF), les solvants

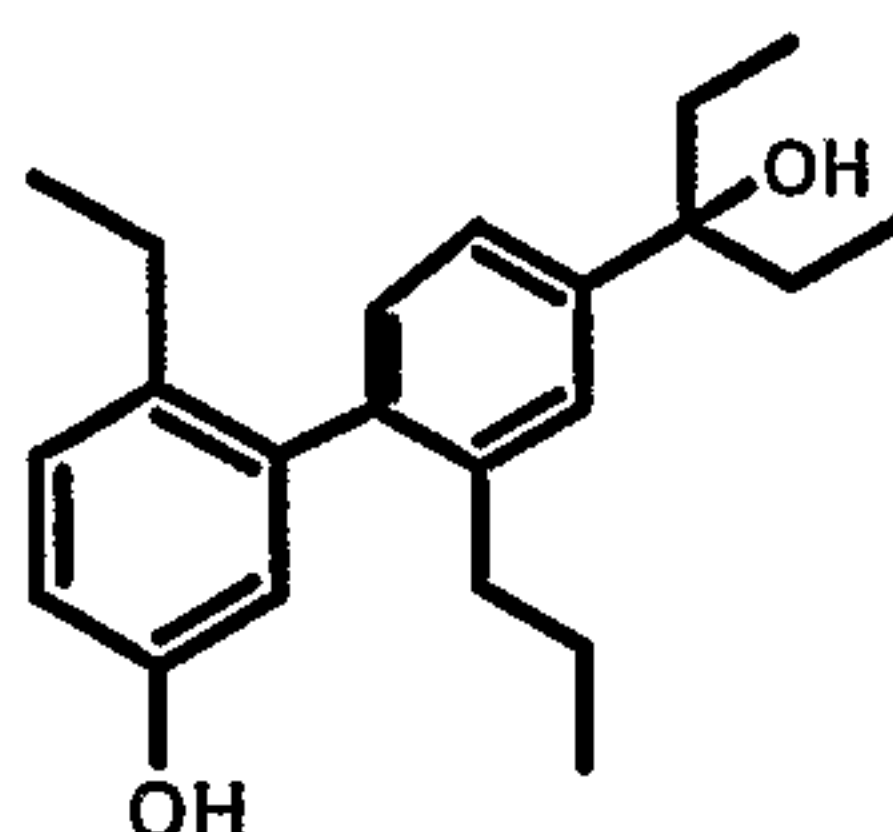
25

aromatiques comme le toluène, les solvants étherés comme le diisopropyléther, les solvants halogénés comme le chloroforme, les alcanes comme le pentane, l'hexane ou l'heptane.

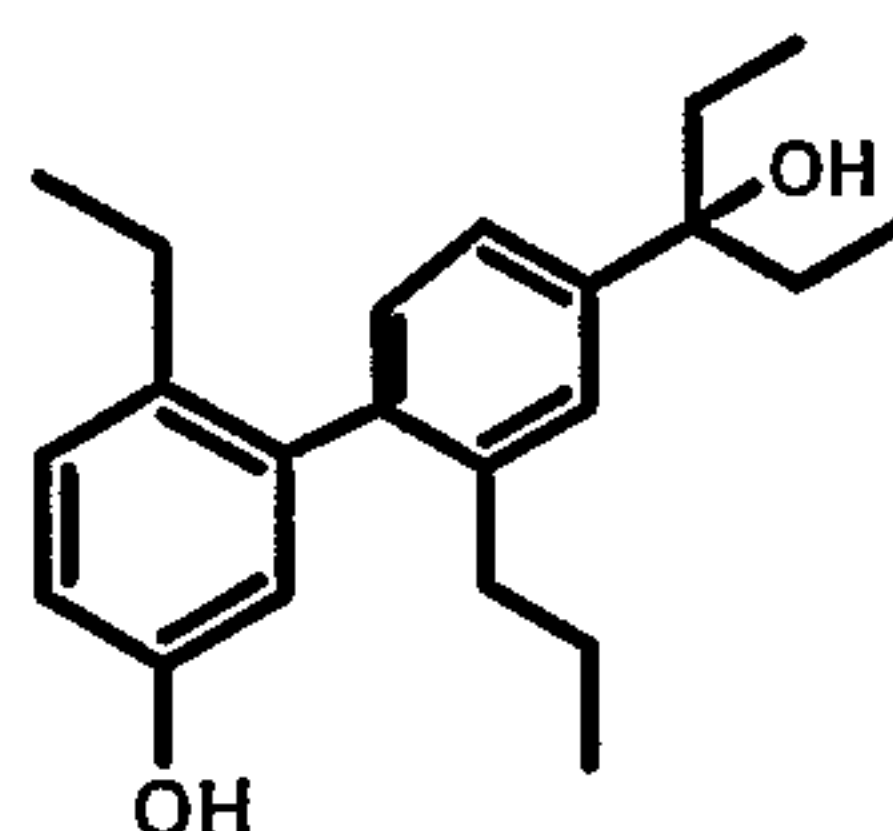
- 5 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la réaction de l'étape a) est réalisée à des températures comprises entre 5 et 140°C et que les quantités catalytiques de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sont comprises entre 0.01 et 0.05 équivalent molaire.
- 10 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le sel de pyridine de l'étape b) est choisi parmi un chlorhydrate, bromhydrate ou iodhydrate de pyridine à une concentration pouvant varier entre 1 et 10 équivalents molaires.
- 15 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le sel de pyridine de l'étape b) est utilisé à une concentration de 5 équivalents molaires.
- 20 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape b) est réalisée sans solvant.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'étape b) est réalisée à des températures comprises entre 80 et 200°C.
- 25 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'étape b) est réalisée à la température de 170°C.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'étape c) est la transformation du 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one en 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol par
30 réaction avec le bromure d'éthyle magnésium ou avec l'éthyle lithium, en présence de solvants tels que l'éther éthylique, le terbutyl diméthyl éther ou le tétrahydrofurane.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce
35 que l'étape d) est la condensation du 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphényl-3-ol avec l'acide 4-bromométhyl-phthalique di-méthyl ester en présence de

carbonate de potassium (K_2CO_3) dans le tétrahydrofurane au reflux. Les deux fonctions carboxyliques sont ensuite réduites *in situ* par l'addition de borohydrure de lithium ($LiBH_4$) puis chauffage au reflux du tétrahydrofurane.

- 5 11. Composé 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol de structure :



12. Procédé de préparation du 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol de structure :



caractérisé en ce que le composé est obtenu à partir de la 1-(2'-éthyl-5'-hydroxy-2-propyl-biphényl-4-yl)-propane-1-one par addition de bromure d'éthyle magnésium ou d'éthyle lithium en présence de solvants.

- 15 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que les solvants utilisés sont des éthers tels que l'éther éthylique, le terbutyl diméthyl éther ou le tétrahydrofurane.

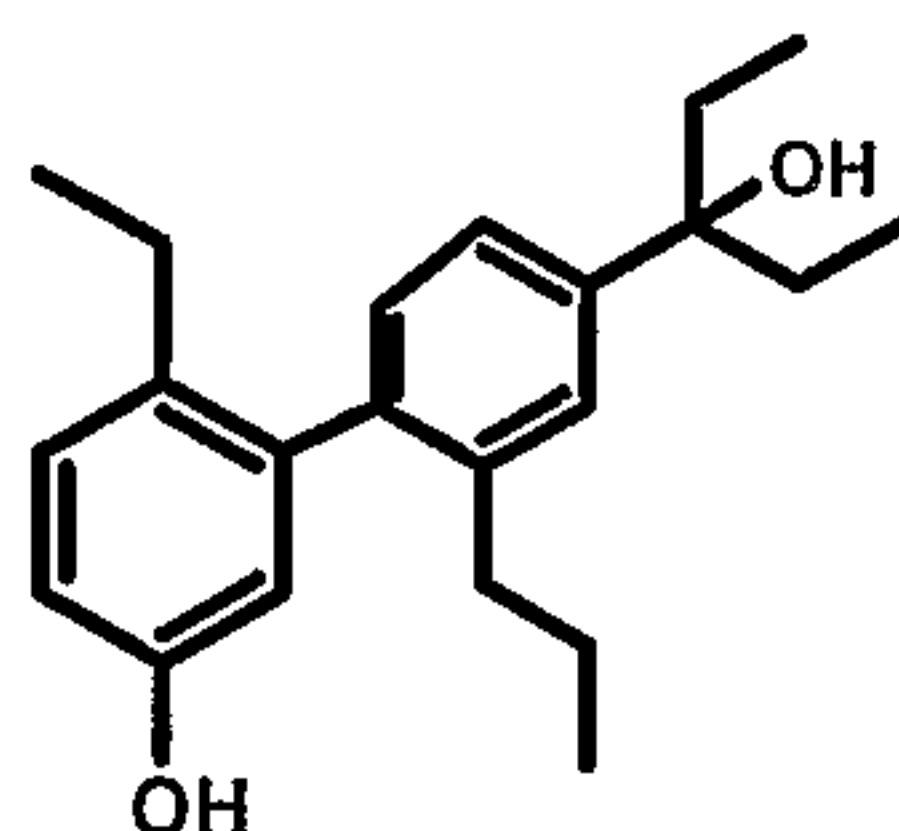
- 20 14. Procédé selon la revendication 12 ou 13 précédentes, caractérisé en ce que la réaction s'effectue à des températures comprises entre $-20^{\circ}C$ et $20^{\circ}C$.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 précédentes, caractérisé en ce que la réaction s'effectue à la température de $0^{\circ}C$.

- 25 16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 15 précédentes, caractérisé en ce que les quantités de bromure d'éthyle magnésium ou d'éthyle lithium peuvent varier entre 2 et 5 équivalents molaires.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16 précédentes, caractérisé en ce que les quantités de bromure d'éthyle magnésium sont 2.2 équivalents molaires.

- 5 18. Utilisation du 6-éthyl-4'-(1-éthyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-ol de structure :



pour la préparation du 3-[5'-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzyloxy)-2'-éthyl-2-propyl-biphenyl-4-yl]-penta-3-ol.

1/1

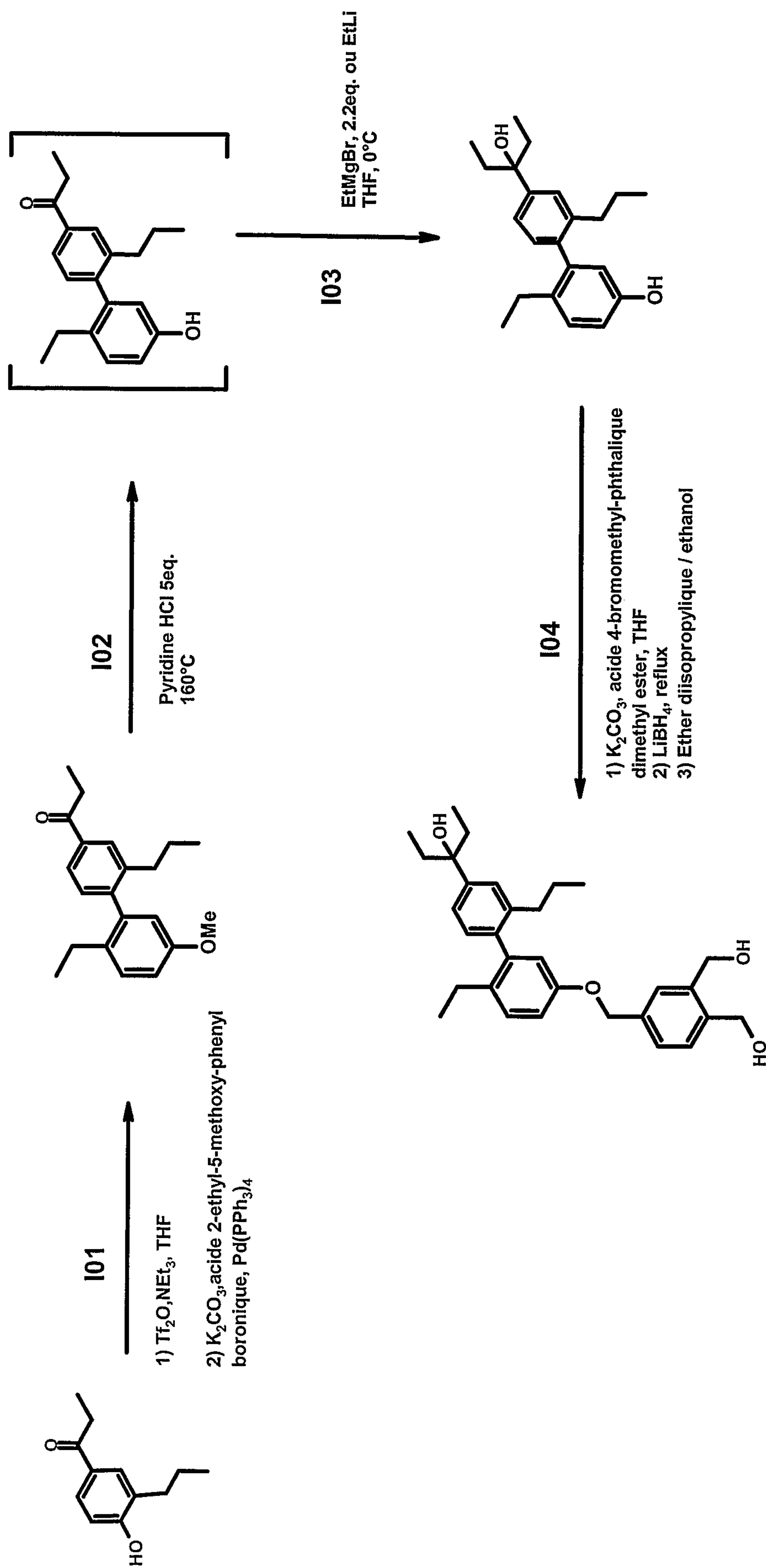


Figure 1