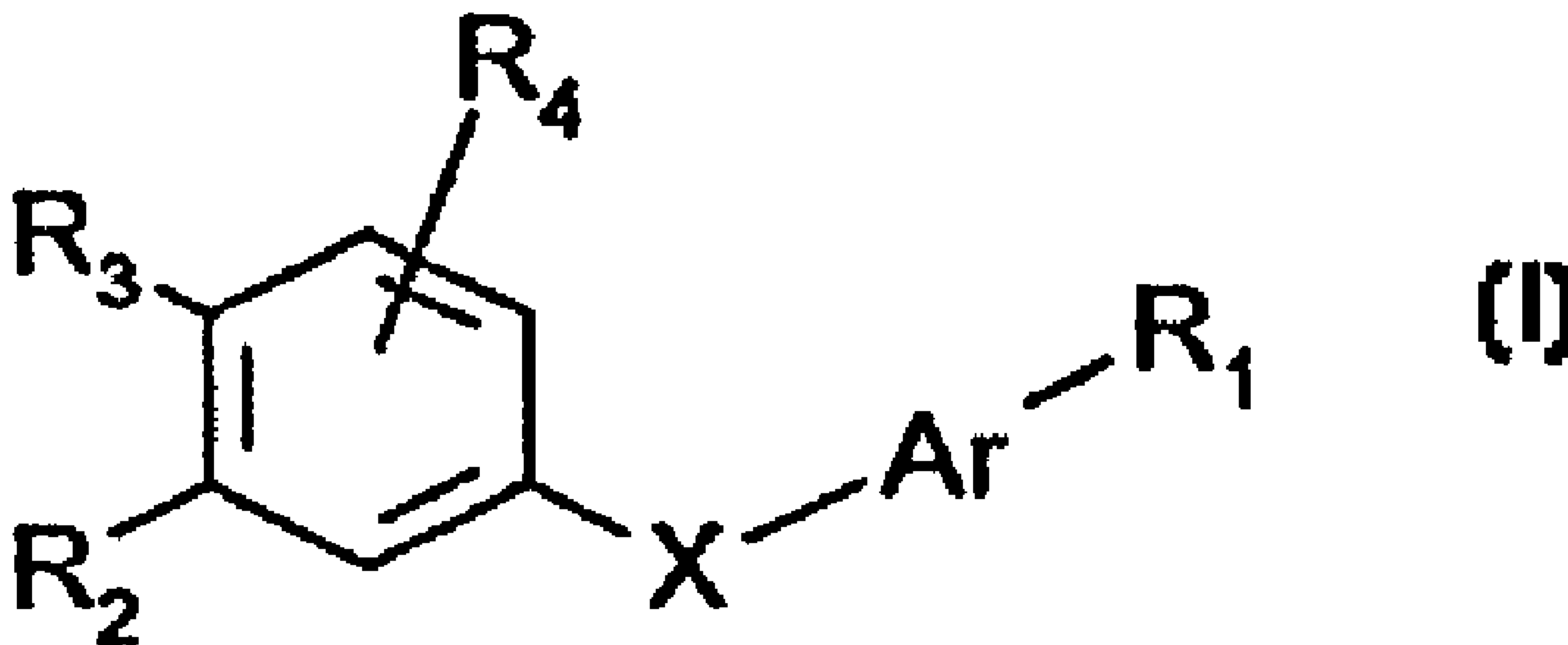




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1997/03/05
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1997/09/18
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2007/01/02
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 1997/11/07
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1997/000390
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1997/033856
 (30) Priorité/Priority: 1996/03/14 (FR96/03234)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 63/66* (2006.01),
A61K 31/045 (2006.01), *A61K 31/015* (2006.01),
A61K 31/11 (2006.01), *A61K 31/165* (2006.01),
A61K 31/19 (2006.01), *A61K 31/235* (2006.01),
A61K 31/34 (2006.01), *A61K 31/38* (2006.01),
A61K 31/395 (2006.01), *A61K 38/04* (2006.01),
C07C 13/48 (2006.01), *C07C 233/65* (2006.01),
C07C 233/75 (2006.01), *C07C 259/10* (2006.01),
C07C 33/38 (2006.01), *C07C 39/23* (2006.01),
C07C 45/00 (2006.01), *C07C 45/29* (2006.01),
C07C 47/548 (2006.01), *C07C 65/19* (2006.01),
C07C 65/28 (2006.01), *C07C 65/40* (2006.01),
C07C 69/76 (2006.01), *C07C 69/94* (2006.01),
C07D 207/34 (2006.01), *C07D 213/79* (2006.01),
C07D 295/192 (2006.01), ...

(54) Titre : COMPOSES PROPYNYL OU DIENYL BIAROMATIQUES
 (54) Title: DIAROMATIC PROPYNYL OR DIENYL COMPOUNDS



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouveaux composés propynyl ou diényl biaromatiques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

(51) Cl.Int./Int.Cl. (suite/continued) *C07D 307/68* (2006.01), *C07D 333/38* (2006.01), *C07D 335/06* (2006.01),
C07H 5/06 (2006.01)

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): BERNARDON, JEAN-MICHEL, FR

(73) Propriétaires(suite)/Owners(continued):

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA), FR

(74) Agent: ROBIC

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

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

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 63/66, A61K 31/19, C07C 313/04, 317/22, 65/19, 65/40, 69/78, C07D 335/06, 333/38, 207/40</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 97/33856 (43) Date de publication internationale: 18 septembre 1997 (18.09.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00390 (22) Date de dépôt international: 5 mars 1997 (05.03.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/03234 14 mars 1996 (14.03.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 231, chemin Plan-Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). (74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: DIAROMATIC PROPYNYL OR DIENYL COMPOUNDS</p>		
<p>(54) Titre: COMPOSES PROPYNYL OU DIENYL BIAROMATIQUES</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>Novel diaromatic propynyl or dienyl compounds having general formula (I), and the use thereof in pharmaceutical compositions useful in human or veterinary medicine (in particular for the treatment of dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmological disorders), or in cosmetic compositions, are disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne de nouveaux composés propynyl ou diényl biaromatiques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.</p>	<p style="text-align: right;">(I)</p>	

COMPOSES PROPYNYL OU DIENYL BIAROMATIQUES

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés propynyl ou diényl biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10

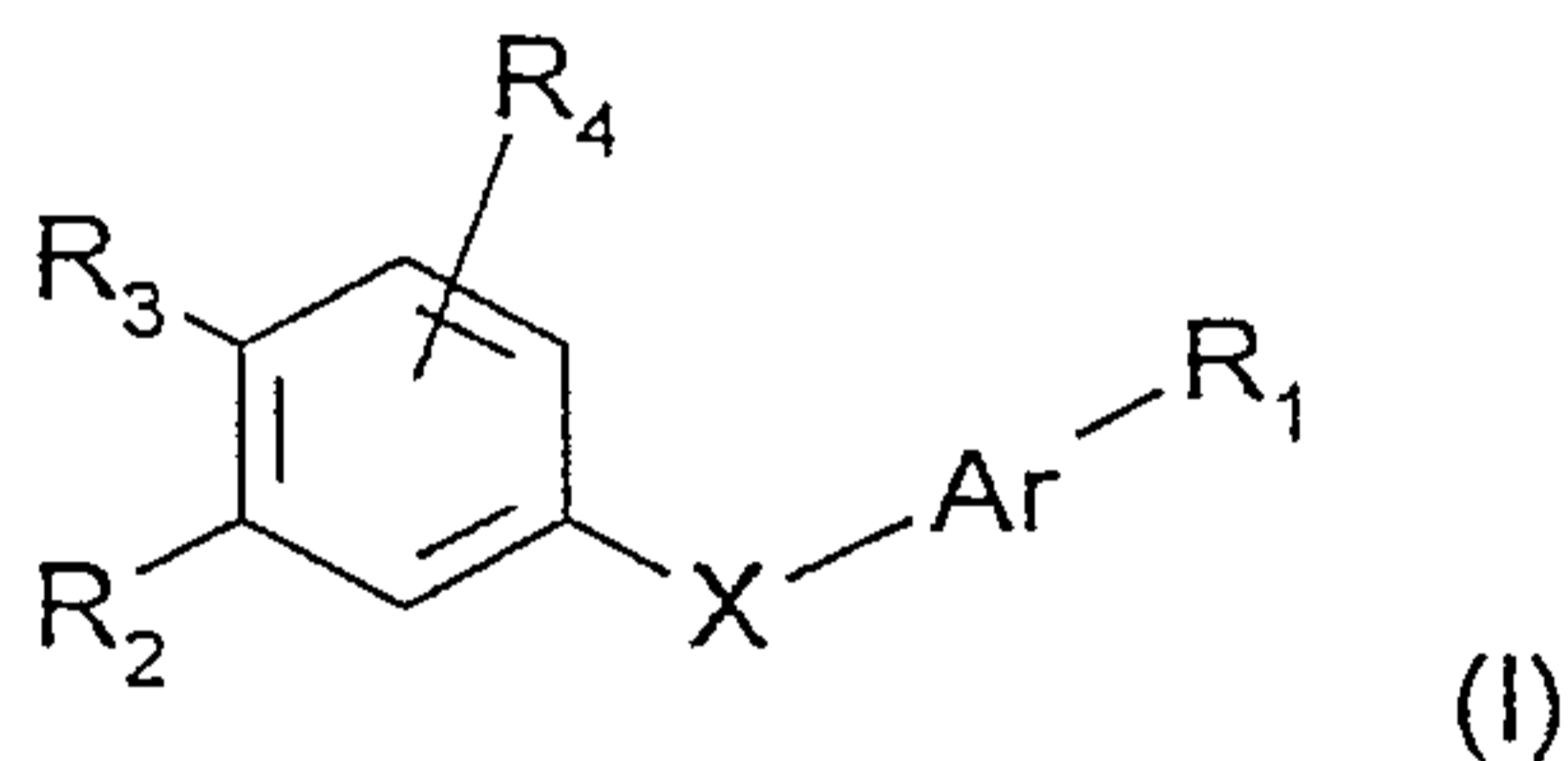
Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

20

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

25

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



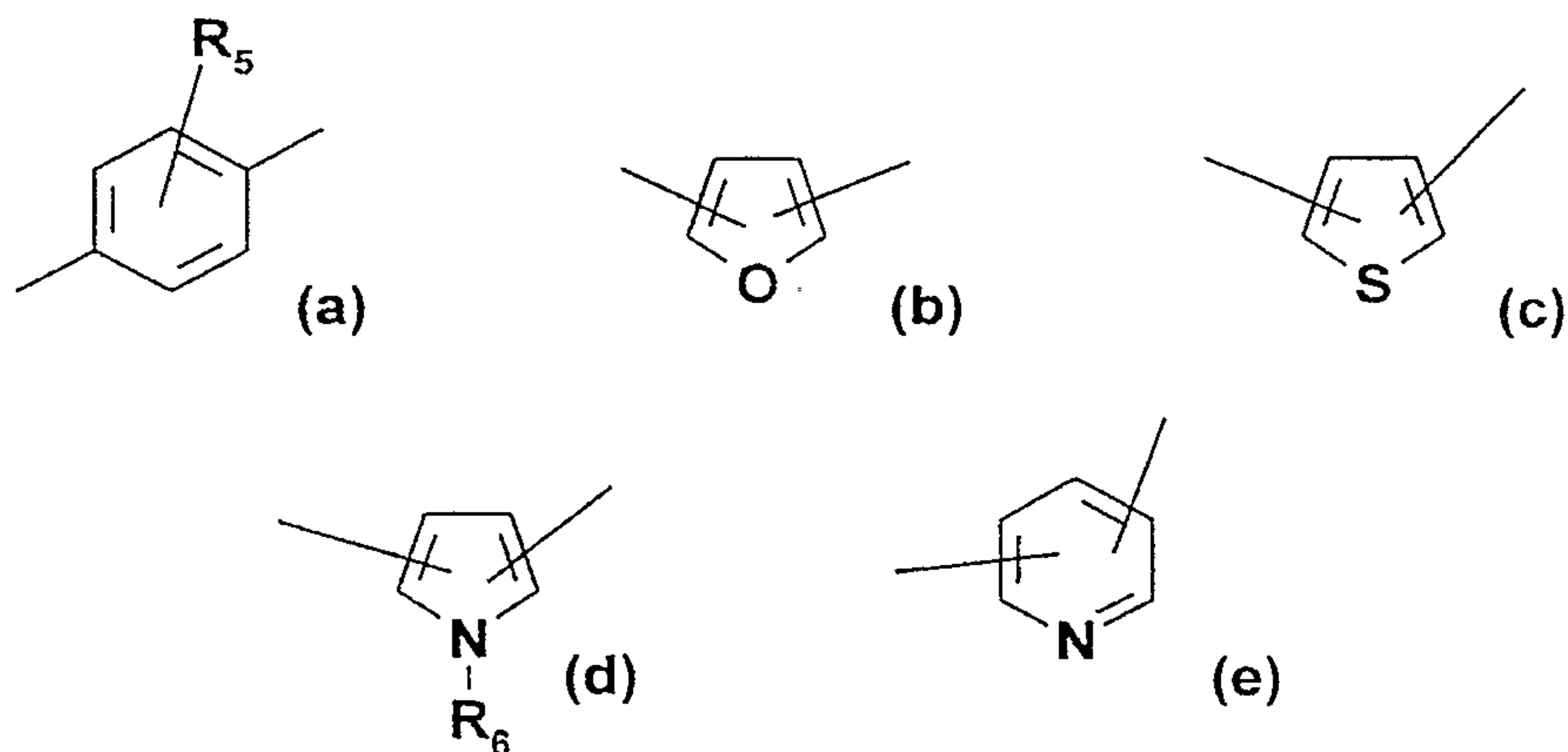
30

dans laquelle:

- 35 - R₁ représente (i) le radical -CH₃
 (ii) le radical -CH₂-O-R₆
 (iii) le radical -O-R₆
 40 (iv) le radical -CO-R₇

R₆ et R₇ ayant les significations données ci-après,

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes:

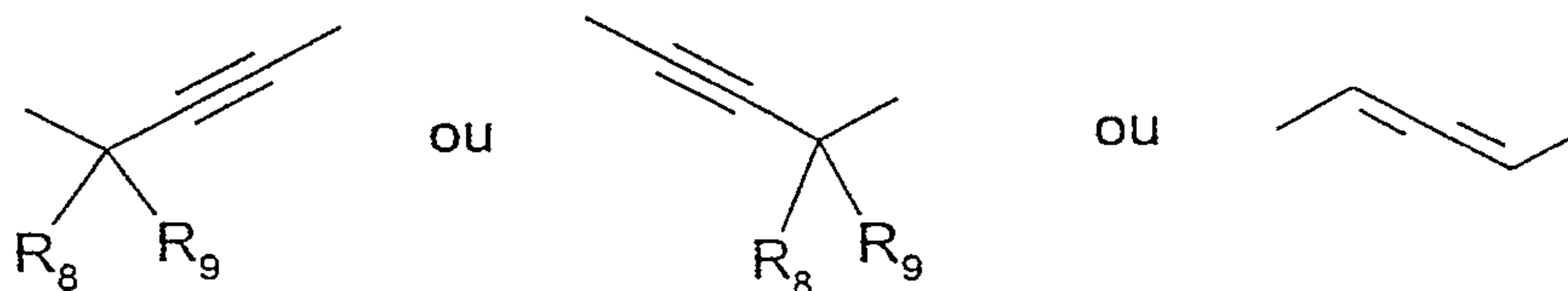


5

R_5 et R_6 ayant les significations données ci-après,

10

- X représente un radical de formule:



15

R_8 et R_9 ayant les significations données ci-après,

- R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent

20

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

25

(iii) un radical $-OR_6$,

(iv) un radical $-SR_6$,

30

R_6 ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des

groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

5 et étant entendu que R_2 et R_3 ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iii) et (iv) mentionnées ci-dessus.

10 - R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical $-OR_6$,

15 étant entendu que lorsque R_4 est un radical hydroxyle alors R_2 et R_3 forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

20 - R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-COR_{10}$

R_{10} ayant la signification donnée ci-après,

20

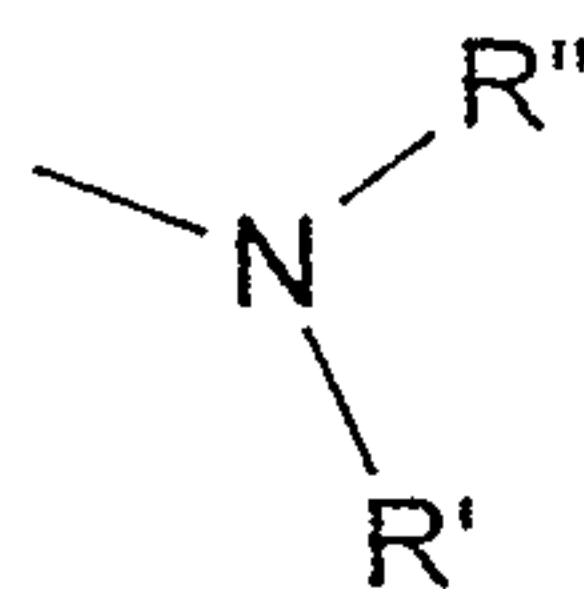
- R_7 représente:

(a) un atome d'hydrogène

25

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:



30

R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

(d) un radical $-OR_{11}$,

35

(e) un radical $-NHOR_6$,

R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

40 - R_8 et R_9 , pris séparément, soit ont simultanément la même signification : un atome d'hydrogène ou un radical $-OR_{10}$, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur ou , pris ensemble, forment un cycle $-Y-(CH_2)_n-Y-$, avec Y représentant un atome d'oxygène ou de soufre et avec n égal à 2 ou 3,

45

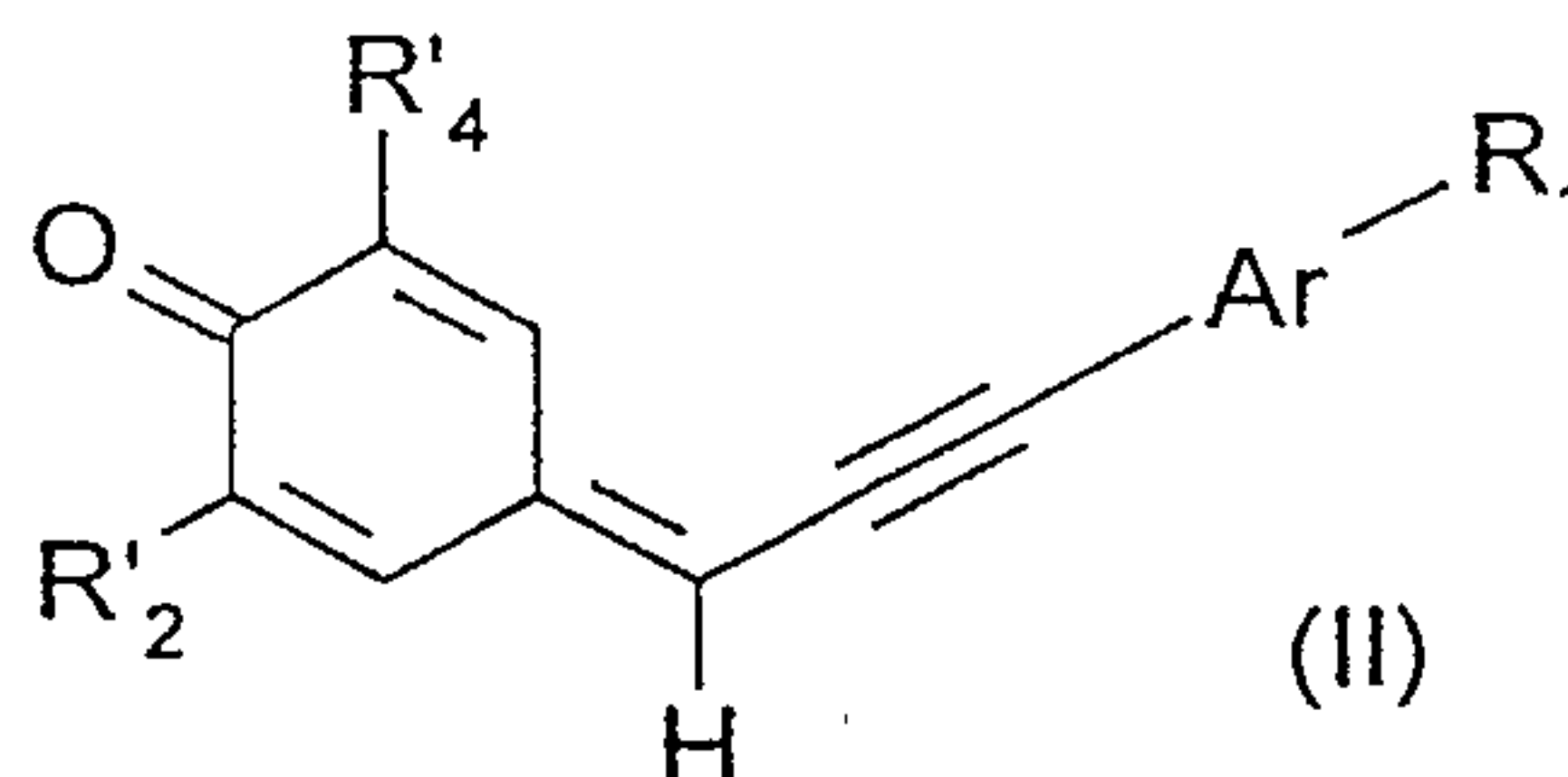
- R_{10} représente un radical alkyle inférieur,

5 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényl, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

10 - R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle.

L'invention vise également les composés, qui sont des intermédiaires de synthèse des composés de formule générale (I), de formule générale (II)

15



20 dans laquelle R₁ et Ar ont les mêmes significations que pour la formule générale (I) et R'₂ et R'₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone.

25 L'invention vise également les sels des composés de formules (I) et (II) lorsque R₁ représente une fonction acide carboxylique et les isomères géométriques et optiques desdits composés de formules (I) et (II).

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

30 Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 9, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertio-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, nonyle, décyle et dodécyle.

35 Par radical alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, pentyle, hexyle, octyle, décyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

40 Par radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical présentant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

5 Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

10 Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

15 Parmi les radicaux aralkyle, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

20 Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

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

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

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

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

35 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les composés suivants:

40 - Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque.

- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

45 - 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 5 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzèneméthanol.
- 10 - 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de diéthanolamine.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de lithium.
- 15 - Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.
- 20 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 25 - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle.
- 30 - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- N-ethyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- 35 - Morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- 40 - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzaldehyde.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol.
- 45 - [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzene methanol.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene.

- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'hexyle.
- 5 - N-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- 10 - Acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 15 - Acide 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinique.
- 20 - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl) propa-1,2-dienyl]benzoïque.
- 25 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque.
- Acide 5-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyridinecarboxylique.
- 30 - Acide 4-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 35 - Acide 2-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique.
- Acide 2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique.
- 40 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.
- 45 Parmi les composés de formule (II) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les composés suivants:

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

5 - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

Selon la présente invention les composés de formule (I) ou (II) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels au moins l'une des, et de préférence toutes les, conditions suivantes est remplie :

10

- R₁ représente le radical -CO-R₇,

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (e).

15 Plus particulièrement, les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels R₈ et R₉, pris séparément, soit représentent des atomes d'hydrogène, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur. De manière encore plus préférée, R₈ et R₉ représentent des atomes d'hydrogène.

20 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formules (I) et (II) ci-dessus selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1, 2 et 3.

25 Ainis, les dérivés de formule (Ia) peuvent être préparés (FIG. 1) par une suite de réactions comprenant l'action d'un chlorure de benzoyle de formule (1) avec un dérivé acétylénique de formule (2) en présence d'un acide de Lewis (par exemple AlCl₃) dans un solvant chloré, tel le dichlorométhane. La cétone (3) ainsi obtenue est réduite en alcool (4) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol). La réduction de la
30 fonction alcool en carbure peut s'effectuer en présence d'iodure de triméthylsilane dans un solvant tel l'hexane ou par transfert d'hydrure à partir d'un silane, tel le triéthylsilane en présence de BF₃.Et₂O dans un solvant chloré tel le chlorure de méthylène.

35 Les dérivés de formule (Ia) peuvent être aussi préparés (FIG 1) par une suite de réactions comprenant l'action d'un chlorure de benzoyle de formule (1) avec le triméthylacétylénure de lithium en présence d'un acide de Lewis (par exemple AlCl₃) dans un solvant chloré, tel le dichlorométhane. La cétone (5) ainsi obtenue est d'abord réduite en alcool (6) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure
40 de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) puis en carbure (7) par exemple par transfert d'hydrure à partir d'un silane, tel le triéthylsilane en présence de BF₃.Et₂O dans un solvant chloré tel le chlorure de méthylène. Puis, on procède au couplage du composé (7) avec un dérivé halogéné (8), de préférence iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au Palladium [par
45 exemple le chlorure de Bis-(triphénylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine.

Les composés de formule (Ib) peuvent être obtenus (FIG 1) à partir du dérivé cétonique (3) par réaction avec un glycol (éthylèneglycol, propylèneglycol) ou un dithiol (éthanedithiol, propanedithiol) en présence de pyridinium paratoluènesulfonate dans un solvant aromatique tel le toluène avec entraînement azéotropique de l'eau formée.

Les composés de formule (Ia) peuvent être encore préparés (FIG 2) par une suite de réactions comprenant l'action du triméthylsilyl acétylénure de lithuim sur les composés aldéhydiques (9) et déprotection avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et obtention de l'alcool propargylique (6). Puis, on procède au couplage avec un dérivé halogéné (8), de préférence iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au Palladium [par exemple le chlorure de Bis-(triphénylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine, et réduction de la fonction alcool en carbure comme précédemment.

Les composés de formule (Ic) peuvent être préparés (FIG 2) à partir des dérivés alcoolpropargyliques (15) par réduction de la fonction alcool en carbure comme précédemment. Les dérivés alcoolpropargyliques (15) étant préparés:

- soit par action d'un acétylénure de bore (12) (préparé in situ à partir de phényl acétylénure de lithuim (11) et de trifluorure de bore à -78°C dans le THF) avec un benzamide tertiaire de formule (13) dans un solvant organique, tel le THF,

- soit par action du phényl acétylénure de lithium (11) sur les dérivés aldéhydiques (14).

Les composés de formule (Ic) peuvent être préparés (FIG 3) à partir des composés de formule (II) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol). Les composés de formule (II) étant préparés par une suite de réactions à partir des composés hydroxybenzaldéhydes (16) comprenant la protection de la fonction phénol par action du chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthane (SEMCl) (17), puis l'action du triméthylsilyl acétylénure de lithuim (18) et la déprotection sélective du groupement triméthylsilyl porté par l'acétylénique avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et obtention de l'alcool propargylique (19). Par couplage avec un dérivé halogéné (8), de préférence iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au Palladium [par exemple le chlorure de Bis-(triphénylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine, on obtient le composé (20). La coupure du groupement protecteur (SEM) est effectuée avec de l'acide trifluoroacétique dans un solvant chloré, tel que le chlorure de méthylène.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formules (I) et (II) tels que définis ci-dessus.

Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests

montrent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

5 Ces composés présentent également des paramètres cinétiques très avantageux pour le domaine pharmaceutique par rapport à d'autres composés de synthèse de type rétinoïdes (le temps de demi-vie d'élimination et le temps de séjour moyen de ces composés dans l'organisme sont faibles)

10 Les composés de formule (I) ou (II) selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

15 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnées nodulokystiques, conglobata, les acnées séniles, les acnées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

20 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

25 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne

30

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

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

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

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

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

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

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

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,

15 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané, telle que le syndrome de Kaposi, ou général,

20 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

25 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant,

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

30 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides
40 ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

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

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode
5 d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I) ou (II), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

10 Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie
15 parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

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

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

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

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

40 Les composés de formule (I) ou (II) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou
45 dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

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

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) ou (II) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I) ou (II) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) ou (II) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés. Dans ce qui suit ou ce qui précède, les pourcentages sont donnés en poids, sauf
5 mention contraire.

10 **EXEMPLE 1**

Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)
-1-propynyl]benzoïque.

15 (a) 3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzaldéhyde.

Dans un ballon, on introduit 12,3 g (52 mmoles) de 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde et 100 ml de THF. On ajoute successivement 10 ml (58 mmoles) de diisopropyléthylamine et 10,3 ml (58 mmoles) de chlorure de 2-triméthylsilyléthoxyméthane et on chauffe à reflux pendant trois heures. On verse
20 le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (3/97% en volume). Après évaporation
25 des solvants, on recueille 15,6 g (82%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

(b) α -Triméthylsilyléthylnyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy) benzèneméthanol.

30 Dans un tricol, on introduit 6,6 ml (46,5 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 50 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 18,6 ml (46,5 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on laisse revenir à température ambiante.

35 Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 15,4 g (42,3 mmoles) de 3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzaldéhyde dans 50 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur
40 sulfate de magnésium, et on évapore. On obtient 18,5 g (95%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) α -éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzèneméthanol.

45 Dans un ballon, on introduit 18,5 g (40 mmoles) d' α -Triméthylsilyléthylnyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy) benzèneméthanol 50 ml de THF et on ajoute goutte à goutte 40 ml (44 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une

heure, on verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, et on sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (5-95 en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 13,5 g (86%) d' α -éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzène méthanol sous forme d'une huile incolore.

(d) 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle.

Dans un tricol, on introduit 6 g (15,4 mmoles) d' α -éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzène méthanol, 4,1 g (15,4 mmoles) de 4-iodobenzoate de méthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel avec de l'azote pendant 30 minutes, puis on ajoute successivement 820 mg (1,2 mmole) de Bis(triphénylphosphine)palladium(II)chlorure et 360 mg (1,9 mmole) d'iodure de cuivre. On agite à température ambiante pendant quatre heures, on évapore à sec le milieu réactionnel, on reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (80/20% en volume), on recueille 6,7 g (84%) de 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle de point de fusion 91-2°C.

(e) acide 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 2,4 g (4,6 mmoles) de l'ester précédent 8,4 g (200 mmoles) d'hydroxyde de lithium et 100 ml de THF. On chauffe à reflux pendant 18 heures et on évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu par l'eau, on l'acidifie à pH 1, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On triture le résidu dans l'heptane, filtre et recueille 2,2 g (94%) de l'acide attendu de point de fusion 155-6°C.

(f) acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque.

Dans un tricol, on introduit 2,2 g (4,7 mmoles) d'acide 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque et 75 ml de dichlorométhane. On ajoute à -78°C, 360 μ l (4,7 mmoles) d'acide trifluoroacétique et on laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane, filtré, puis séché. On recueille 1,6 g (90%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 216-8°C.

EXEMPLE 2

5 Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque.

Dans un tricol, on introduit 756 mg (2 mmoles) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl] benzoïque et 50 ml d'un mélange (50-50) de THF et de méthanol. A 0°C, on ajoute 152 mg (4 mmoles) de borohydrure de sodium et on laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane à reflux, filtré et séché. On recueille 510 mg (64%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phenyl)-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 198-9°C.

EXEMPLE 3

20 Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle.

25 De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 6,7 g (17,3 mmoles) d'éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzène méthanol avec 4,8 g (17,3 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 8,5 g (91%) de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

30 (b) acide 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxy méthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque.

35 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 8,4 g (15,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle, on obtient 7,4 g (91%) de l'acide attendu de point de fusion 146-7°C.

40 (c) acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

45 De manière analogue à l'exemple 1(f) à partir de 2,6 g (5 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque, on obtient 1,7 g (89%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 203°C et décomposition.

EXEMPLE 4

Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque.

- 5 De manière analogue à l'exemple 2 à partir de 1 g (2,6 mmoles d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl] benzoïque, on obtient 510 mg (51%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 205-6°C.

10

EXEMPLE 5

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

15

- (a) 4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle.

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

- 30 (b) 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 8,4 g (36 mmoles) de chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl, 6,9 g (29,7 mmoles) de 4-triméthylsilyléthynyl-
35 benzoate de méthyle et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C, par petites quantités, 16,8 g (125 mmoles) d'AlCl₃ et on agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans la glace, on extrait avec du dichlorométhane, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
40 colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50/50 % en volume). On recueille 6,8 g (61%) de produit attendu, de point de fusion 113-4°C.

- 45 (c) 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 4,7 g (125 mmoles) du produit obtenu précédemment et 100 ml de méthanol. Tout en refroidissant à 0°C, on ajoute successivement 5,7

g (150 mmoles) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ et 530 mg (125 mmoles) de borohydrure de sodium et on agite à température ambiante pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans un mélange eau-éther éthylique, décante la phase organique, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est trituré dans 100 ml d'hexane, filtré et séché. On recueille 4 g (85%) du produit attendu de point de fusion 142-3°C.

(d) acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,7 g (4,5 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,3 g (79%) d'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 146-7°C.

(e) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 2,1 ml (8,1 mmoles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (48%) et 50 ml de dichlorométhane. A -20°C, on ajoute 2,6 ml (16,2 mmoles) de triéthylsilane puis une solution de 1g (2,7 mmoles) d'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque dans 30 ml de dichlorométhane et on agite à température ambiante pendant 30 minutes. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 780 mg (82%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 167-8°C.

EXEMPLE 6

2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a) α -Triméthylsilyléthylnyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol.

Dans un tricol, on introduit 17,13 ml (0,121 mole) de triméthylsilylacétylène et 100 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 48,5 ml (0,121 mole) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on laisse revenir à température ambiante.

Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 23,8 g (0,11 mole) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalèncarboxaldéhyde dans 100 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique,

5 on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50/50% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 29,9 g (86%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

10 Dans un ballon, on introduit 29,9 g (95,2 mmoles) d' α -Triméthylsilyléthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol 100 ml de THF et ajoute goutte à goutte 103,8 ml (114,2 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une heure, on verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et
15 on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1/4 en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 18,1 g (79%) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol de point de fusion 56-7°C.

20 (c) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 10,3 g (42,5 mmoles) d' α -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 11,8
25 g (42,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 13,6 g (82%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 92-3°C.

(d) 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

30 De manière analogue à l'exemple 5 (e) à partir de 1 g (2,6 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 210 mg (22%) de 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle de point de fusion 75-7°C.

35

EXEMPLE 7

40 Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

45 De manière à l'exemple 1(e) à partir de 8,5 g (21,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 7,8 g (95%) de l'acide attendu de point de fusion 203° avec décomposition.

(b) acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

5 De manière analogue à l'exemple 5 (e) à partir de 1 g (2,6 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 820 mg (86%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 178-80°C.

10

EXEMPLE 8

15 Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphtalène.

20 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 720 mg (24 mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 5,7 g (20 mmoles) de 3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol dissous dans 75 ml de DMF et on agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. A 0°C, on ajoute ensuite 6,8 ml (59,3 mmoles) de chlorure de méthoxyéthoxyméthane et on agite pendant quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On recueille 16,6 g (91%) du produit attendu sous forme d'une huile.

25

30 (b) 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl carboxaldéhyde.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 16,3 g (44 mmoles) de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphtalène et 50 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte à goutte 19,3 ml de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on agite 30 minutes, puis on ajoute 3,7 ml (48,4 mmoles) de DMF et on laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On recueille 13,9 g (100%) de l'aldéhyde attendu sous forme d'une huile.

35

40

c) α -Triméthylsilyléthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

45

De manière analogue à l'exemple 1(b) par réaction de 13,5 g (42,1 mmoles) de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-

naphtylcarboxaldéhyde avec 7,1 ml (50,6 mmoles) de triméthylsilylacétylène, on obtient 17,5 g (100%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

5 (d) α -éthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 1(c) à partir de 17 g (40,6 mmoles) d' α -Triméthylsilyléthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol, on obtient 12,4 g (88%) de α -éthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol sous forme d'une huile.

15 (e) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 7,1 g (20,5 mmoles) de α -éthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 5,7 g (20,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 9,6 g (94%) de l'ester méthylique sous forme d'une huile.

20 (f) acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1 (e) à partir de 9 g (21,6 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 7,8 g (89%) de l'acide attendu de point de fusion 106-8°C.

30 (g) acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 1,7 g (3,5 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 670 mg (50%) de l'acide attendu de point de fusion 216-7°C.

35

EXEMPLE 9

40 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzèneméthanol.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 760 mg (2,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle et 20 ml de toluène. A -78°C, on ajoute 4,4 ml d'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans le toluène) et laisse remonter à température ambiante. On introduit successivement 9 ml de méthanol, puis 9 ml d'acide chlorhydrique (1N), On verse le milieu réactionnel dans un mélange acétate d'éthyle-eau, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de

45

magnésium, puis on évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50/50% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 200 mg (30%) d'alcool attendu de point de fusion 94-5°C.

5

EXEMPLE 10

2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de diéthanolamine.

10

Dans un ballon, on introduit 100 mg (2,76 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque 5 ml de méthanol et ajoute 29 mg (2,76 mmoles) de diéthanolamine. On agite pendant une heure, évapore à sec le milieu réactionnel, triture le résidu obtenu dans un mélange d'heptane et d'éther éthylique (50-50). On filtre le solide et le sèche. On recueille 100 mg (78%) de sel de diéthanolamine de point de fusion 100-5°C.

15

EXEMPLE 11

20

2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de lithium.

25

De manière analogue à l'exemple 10 par réaction de 200 mg (5,5 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque avec 23 mg (5,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium hydraté, on obtient 150 mg (74%) de sel de lithium attendu de point de fusion 225-9°C.

30

EXEMPLE 12

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

35

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 1,66 g (4,6 mmoles) d'acide 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl] benzoïque (préparé à l'exemple 10(b) du brevet EP 0 661 258), on obtient 310 mg (19,5%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque de point de fusion 159-60°C.

40

EXEMPLE 13

Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque

45

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 750 mg (2 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-

propynyl]benzoïque (préparé à l'exemple 19 du brevet EP 0 661 258), on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80-20) 340 mg (28%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 195-6°C.

EXEMPLE 14

10 Acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

15 Dans un ballon, on introduit 12 g (54 mmoles) de chlorure de 8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtoyl 14,7 g (59 mmoles) de 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle (préparé à l'exemple 5(a) du brevet EP 0 661 258) et 200 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C par petites quantités 20 21,6 g (162 mmoles) d'AlCl₃ et agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans la glace, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un 25 mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). On recueille 12,5 g (64%) de produit attendu, de point de fusion 114-6°C.

(b) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

30 Dans un ballon, on introduit 7,95 g (22 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle 150 ml de THF et 20 ml de méthanol. On ajoute par petites quantités 660 mg (17,4 mmoles) de borohydrure de sodium et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, neutralise avec de 35 l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (80-20). Après évaporation des solvants, on recueille 3,8 g (47,5%) de produit attendu sous forme d'une huile.

40 (c) 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

45 De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 4 g (11 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,13 g (29,5%) de 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle sous forme d'une huile orangée.

(d) acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1 g (2,9 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 370 mg (39%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 185-187°C.

10 **EXEMPLE 15**

Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

15 (a) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 14(a) par réaction de 4,7 g (21 mmoles) de chlorure de 5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyle avec 5,7 g (22,8 mmoles) de 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle (préparé à l'exemple 5(a) du brevet EP 0 661 258), on obtient 5,14 g (68,5%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 89-90°C.

25 (b) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 2,4 g (6,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,6 g (67%) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle sous forme d'une huile orangée.

35 (c) acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,61 g (4,4 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,2 g (77,4%) de l'acide attendu de point de fusion 141-142°C.

40 (d) acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 580 mg (1,65 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 470 mg (85%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 152-153°C.

EXEMPLE 16

5 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle.

(a) méthoxyallène.

10 Dans un tricol et sous argon, on introduit 210 ml (2,5 moles) de propargyl méthylether et 12 g (0,11 mole) de *tert*-butylate de potassium. On chauffe à reflux pendant trois heures et distille le milieu réactionnel à pression atmosphérique et recueille la fraction passant à 51°C. On obtient 153,5 g (88%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

15 (b) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne.

20 Dans un réacteur de quatre litres et sous courant d'azote, on introduit 20 g (0,82 mole) de magnésium activé par 0,1 ml de dibromoéthane. On ajoute goutte à goutte une solution de 200 g (0,75 mole) de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène de manière à maintenir le reflux du THF et agite à 50°C pendant deux heures. On refroidit ensuite le milieu réactionnel à -5°C et ajoute 1,2 g (8,2 mmoles) de CuBr et introduit goutte à goutte une solution de 58 g (0,82 mole) de méthoxyallène dans 100 ml de THF. On agite une heure à -5°C puis laisse remonter à température ambiante et agite deux heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On distille l'huile obtenu sous 0,02 mm de Hg et recueille la fraction passant à 95-100°C. On obtient 79 g (47%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

30 (c) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle.

35 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 7,4 g (32,7 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne 8,2 g (29,7 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'azote, et introduit 360 mg (0,5 mmole) de Bis(triphenylphosphine) palladium(II)chlorure, 130 mg d'iodure de cuivre et agite à température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'acétate d'éthyle et l'acide chlorhydrique (1N), décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille un solide que l'on triture dans l'heptane, filtre, sèche. On recueille 9,3 g (84%) de l'ester éthylque attendu de point de fusion 59-60°C.

45

EXEMPLE 17

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

- 5 (a) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 8 g (35,3 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 8 g (32,1
10 mmoles) d'acide 4-iodobenzoïque, on obtient 10,4 g (94%) de l'acide attendu de point de fusion 167-8°C.

- (b) chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyle.

15 Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 2,9 g (8,3 mmoles) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque 100 ml de dichlorométhane et ajoute goutte à goutte 2,4 ml (12,1 mmoles) de dicyclohexylamine. On agite à température ambiante pendant une
20 heure, ajoute goutte à goutte 1,2 ml (11,7 mmoles) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'éther éthylique, filtre le sel de dicyclohexylamine, évapore. On recueille 3 g (100%) de chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

- 25 (c) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

Dans un ballon, on introduit 3 g (8,3 mmoles) du chlorure d'acide précédent dissous dans 100 ml de THF et ajoute 1 ml (9,1 mmoles) d'ammoniaque (32%) et agite à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans
30 l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. On recueille 2,5 g (87%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide de point de fusion 207-8°C.

35

EXEMPLE 18

N-ethyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.

40

De manière analogue à l'exemple 17 (b) par réaction de 3g (8,3 mmoles) de chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyle avec 650 µl (10 mmoles) d'ethylamine (70%), on obtient 1,84 g (59,4%) d'amide ethylique attendu de point de fusion 128-9°C.

45

EXEMPLE 19

morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 17 (b) par réaction de 1,25 g (3,4 mmoles) de chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyle avec 320 µL (3,8 mmoles) de morpholine, on obtient 430 mg (31%) du morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 98-9°C.

10

EXEMPLE 20

N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

15

De manière analogue à l'exemple 17 (b) par réaction de 3 g (8,3 mmoles) de chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyle avec 1 g (9,2 mmoles) de 4-aminophenol, on obtient 1,94 g (54%) de N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide de point de fusion 159-60°C.

20

EXEMPLE 21

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzenemethanol.

25

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 3,67 g (16,2 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 3,45 g (14,8 mmoles) de 4-iodobenzènemethanol, on obtient 4,9 g (100%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzenemethanol sous forme d'une huile visqueuse orange.

30

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,68 (4H,s), 3,77 (2H,s), 4,67 (2H,d), 7,17 (1H Ar,dd), 7,27 (2H Ar,d), 7,30 (2H Ar,d), 7,42 (2H Ar,c).

35

EXEMPLE 22

40

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzaldehyde.

Dans un ballon, on introduit 1,3 g (4 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzenemethanol 20 ml de dichloromethane et ajoute 3,4 g (39,2 mmoles) d'oxyde de manganèse. On agite à température ambiante pendant huit heures. On ajoute au milieu réactionnel du sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat. Le résidu obtenu est purifié par

45

chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 930 mg (29,5%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzaldehyde sous forme d'une huile jaune.

5

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) 1,28 (6H,s), 1,30 (6H,s), 1,69 (4H,s), 3,81 (2H,s), 7,20 (1H Ar,dd), 7,31 (2H Ar,c) 7,59 (2H Ar,d), 7,80 (2H Ar,d), 9,99 (1H,s).

10 **EXEMPLE 23**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 1,13 g (5 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 1 g (4,5 mmoles) de 4-iodophenol, on obtient 1,28 g (88%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol sous forme d'une huile visqueuse rouge-orangée.

20

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,68 (4H,s), 3,75 (2H,s), 5,05 (1H,s), 6,76 (2H,d), 7,20 (1H Ar,dd), 7,25 (1H,d), 7,31 (3H Ar,c).

25 **EXEMPLE 24**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 1,62 g (7,15 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 1,42 g (6,5 mmoles) de 4-iodotoluène, on obtient 1,29 g (63%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene sous forme d'une huile jaunâtre.

30

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,69 (4H,s), 2,33 (3H,s) 3,81 (2H,s), 7,20 (1H Ar,dd), 7,31 (2H Ar,c) 7,59 (2H Ar,d), 7,80 (2H Ar,d).

35

EXEMPLE 25

40 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'hexyle.

Dans un ballon, on introduit 2 g (5,8 mmoles) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque 30 ml de DMF 2 gouttes de 15-crown-5 et 2 g (23,8 mmoles) de bicarbonate de sodium. On ajoute 45 3,1 ml (20,8 mmoles) de 1-iodohexane et agite à température ambiante pendant 24 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de

magnésium, évapore. On recueille 2 g (80%) de l'ester hexylique attendu sous forme d'une huile légèrement rouge.

5 RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) 0,9 (3H,t), 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,34 (6H,c),
1,66 (4H,s), 1,72 (2H,m), 3,81 (2H,s), 4,30 (2H,t), 7,20 (1H Ar,dd), 7,31 (2H Ar,c)
7,50 (2H Ar d) 7,95 (2H Ar,d).

10 EXEMPLE 26

N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

(a) *N*-hydroxy-2-hydroxy-4-iodobenzamide.

15

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 23,3 g (84 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle et 360 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium (1N). On ajoute 8 g (113 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et agite à température ambiante deux heures. On ajuste le milieu réactionnel à pH
20 7-8 avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre le solide. On dissout le solide dans l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. On recueille 17,6 g (71,5%) du produit attendu de point de fusion 195-6°C.

25 (b) *N*-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 4 g (17,7 mmoles)
30 de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 4,1 g (14,7 mmoles) de *N*-hydroxy-2-hydroxy-4-iodobenzamide, on obtient 550 mg (10%) de *N*-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide de point de fusion 119-20°C.

35 EXEMPLE 27

Acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

40 De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 10 g (44,2 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 6,5 g (29,5 mmoles) d'acide 4-bromo-2-méthylbenzoïque, on obtient 1,18 g (11%) d'acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 149-50°C.

45

EXEMPLE 28

Acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 10 g (44,2 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 6,5 g (29,5 mmoles) d'acide 4-bromo-3-méthylbenzoïque, on obtient 1,1 g (11%) d'acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 196-7°C.

10

EXEMPLE 29

Acide 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinique.

15

(a) 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 920 mg (4,1 mmoles) de (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyle avec 1,1 g (4,2 mmoles) de 4-iodonicotinate de méthyle, on obtient 260 mg (18%) de 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinate de méthyle sous forme d'une huile orangée.

RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) 1,34 (12H,s), 1,75 (4H,s), 3,87 (3H,s), 6,56 (1H,d), 6,92 (1H,d), 7,19 (1H,d), 7,29 (1H,dd), 7,42 (2H,t), 7,50 (1H,d), 9,10 (1H,s).

(b) acide 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl] 3-nicotinique

Dans un ballon, on introduit 370 mg (1 mmole) de l'ester méthylique précédent 10 ml de THF et 5 ml d'une solution de soude méthanolique (2N). On chauffe à 40°C pendant une heure, évapore à sec, reprend par l'eau, ajuste à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. On recueille 240 mg (66%) d'acide attendu de point de fusion 224-5°C.

40

EXEMPLE 30

Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.

45

Dans un ballon, on introduit 6,02 g (16 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle 5 ml de méthanol 5

ml de THF et 50 ml d'heptane. On ajoute 850 mg d'hydroxyde de sodium et chauffe à reflux pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajuste à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu
 5 obtenu est trituré dans l'alcool éthylique, filtré, séché. On recueille 1,37 g (24,5%) d'acide 4-[3-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque de point de fusion 227-8°C.

10 EXEMPLE 31

Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque.

15 De manière analogue à l'exemple 5(e) à par partir de 1 g (2,55 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque (préparé à l'exemple 30 du brevet EP 0 661 258), on obtient 450 mg (47%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque de point de fusion 191-2°C.

20

EXEMPLE 32

25 Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE

30 (a) Comprimé de 0,2 g

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

40

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

	- Composé de l'exemple 6	0,001 g
	- Glycérine	0,500 g
45	- Sorbitol à 70%	0,500 g
	- Saccharinate de sodium	0,010 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	- Arome qs	

32

- Eau purifiée qsp 5 ml

(c) Comprimé de 0,8 g

5
- Composé de l'exemple 5 0,500 g
- Amidon prégélatinisé 0,100 g
- Cellulose microcristalline 0,115 g
- Lactose 0,075 g
10 - Stéarate de magnésium 0,010 g

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

15 - Composé de l'exemple 2 0,05 g
- Glycérine 1,000g
- Sorbitol à 70% 1,000g
- Saccharinate de sodium 0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,080 g
20 - Arôme qs
- Eau purifiée qsp 10 ml

25 B- VOIE TOPIQUE

(a) Onguent

30 - Composé de l'exemple 9 0,020 g
- Myristate d'isopropyle 81,700 g
- Huile de Vaseline* fluide 9,100 g
- Silice ("Aérosil*200" vendue par DEGUSSA) 9,180 g

35 (b) Onguent

- Composé de l'exemple 7 0,300 g
- Vaseline blanche codex 100 g

40

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

- Composé de l'exemple 25 0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires
45 et d'huiles ("Eucerine*anhydre" vendu par BDF) 39,900 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile qsp 100 g

* (marques de commerce)

(d) Lotion

5	- Composé de l'exemple 8	0,100 g
	- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
	- Ethanol à 95%	30,000 g

10 (e) Onguent hydrophobe

	- Composé de l'exemple 20	0,300 g
	- Mirystate d'isopropyle	36,400 g
15	- Huile de silicone ("Rhodorsil*47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cire d'abeille	13,600 g
	- Huile de silicone ("Abil*300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	100g

20

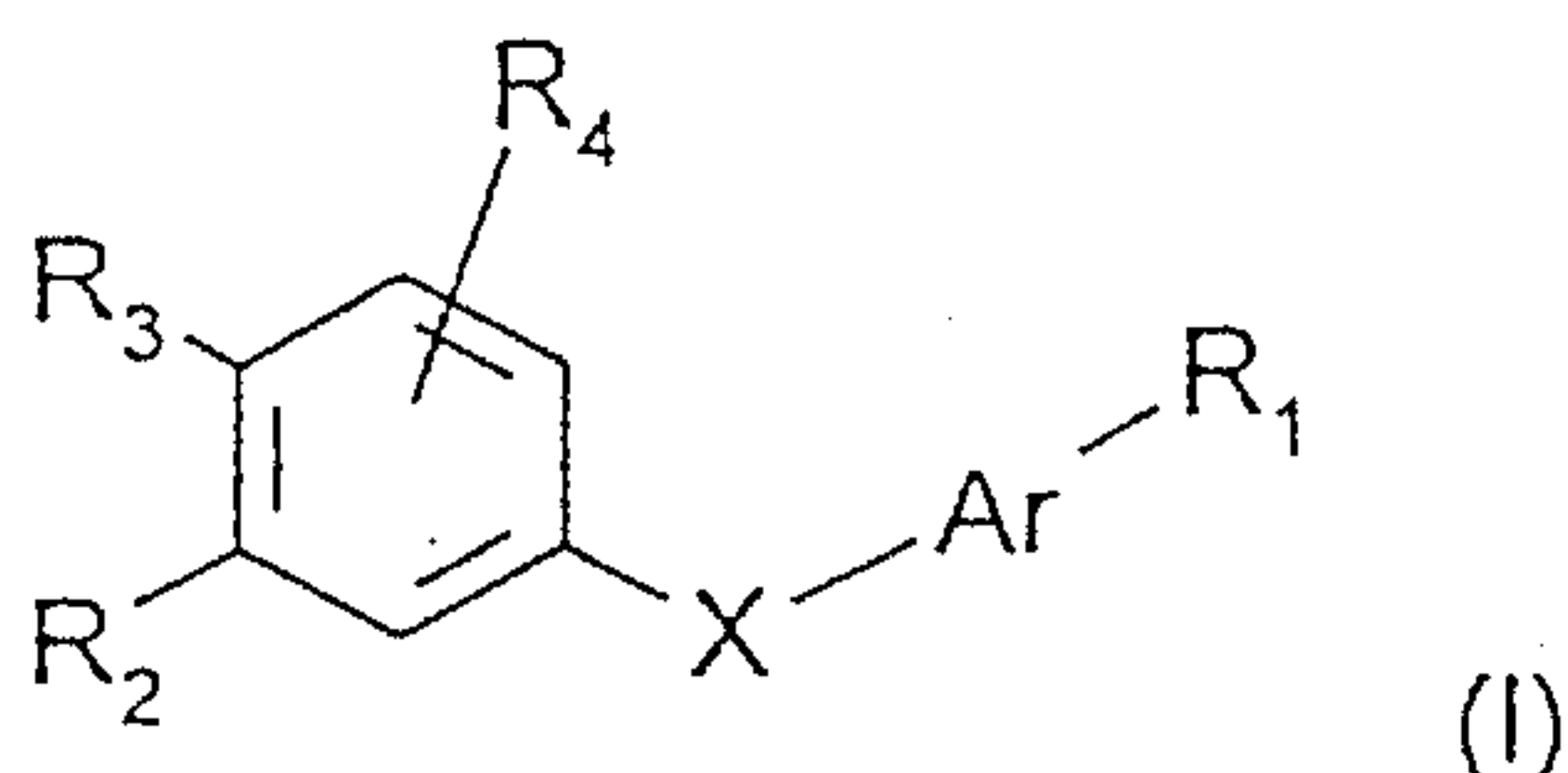
(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

	- Composé de l'exemple 30	0,500 g
25	- Alcool cétylique	4,000 g
	- Monostéarate de glycérole	2,500 g
	- Stéarate de PEG 50	2,500 g
	- Beurre de karité	9,200 g
	- Propylène glycol	2,000 g
30	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile	100 g

* (marques de commerce)

REVENDICATIONS

1. Composé biaromatique, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule générale (I) suivante:

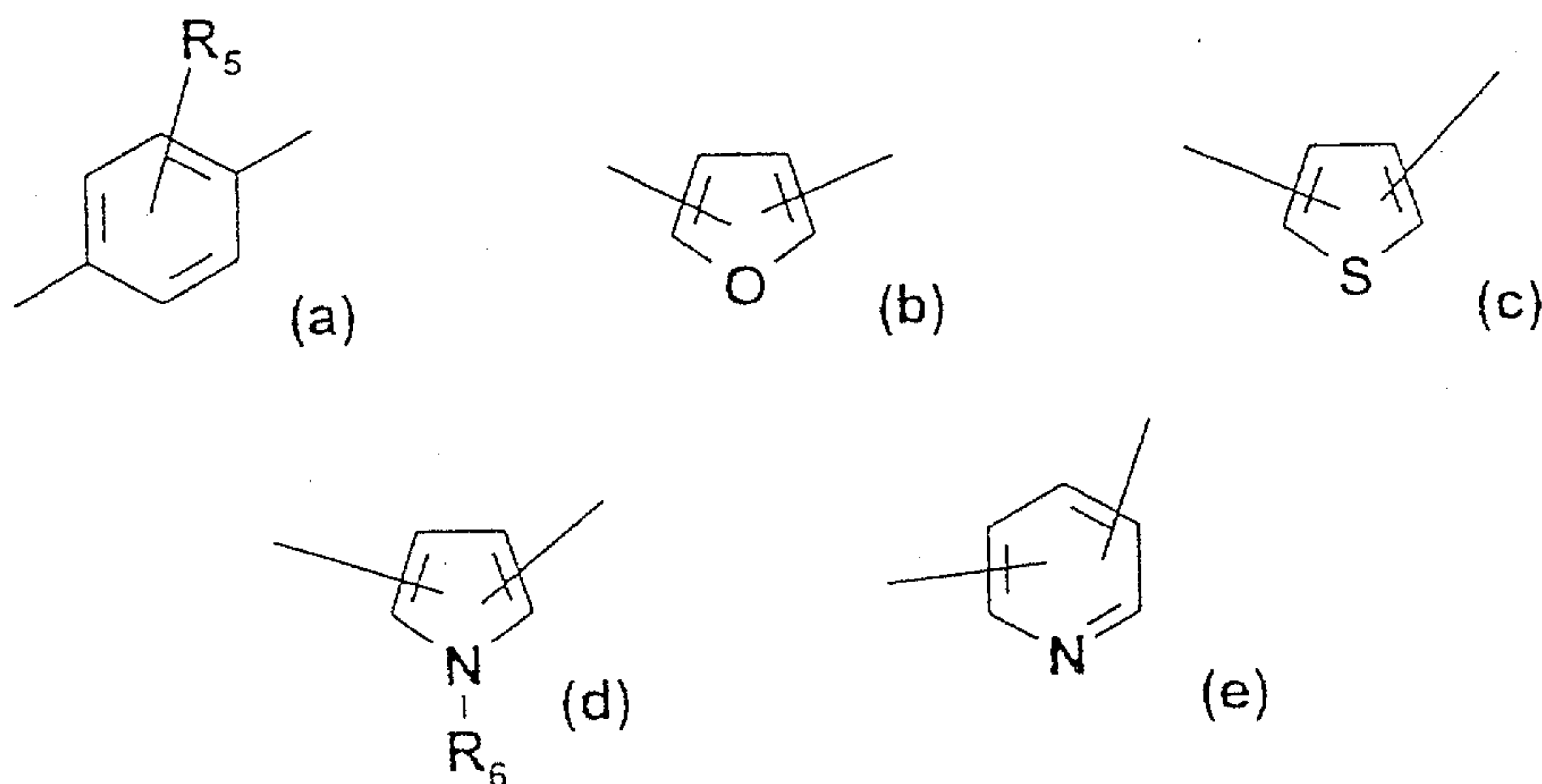


10 dans laquelle:

- R₁ représente (i) le radical -CH₃
- (ii) le radical -CH₂-O-R₆
- (iii) le radical -O-R₆
- (iv) le radical -CO-R₇

20 R₆ et R₇ ayant les significations données ci-après,

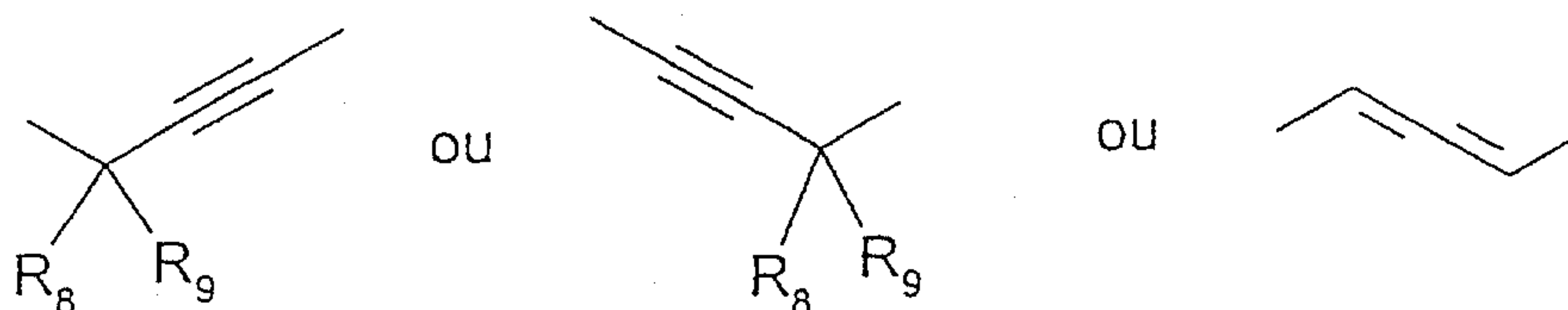
- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes:



40 R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

35

- X représente un radical de formule:



10

R₈ et R₉ ayant les significations données ci-après,

- R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

20

(iii) un radical -OR₆,

(iv) un radical -SR₆,

R₆ ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

30

et étant entendu que R₂ et R₃ ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iii) et (iv) mentionnées ci-dessus.

- R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -OR₆,

40

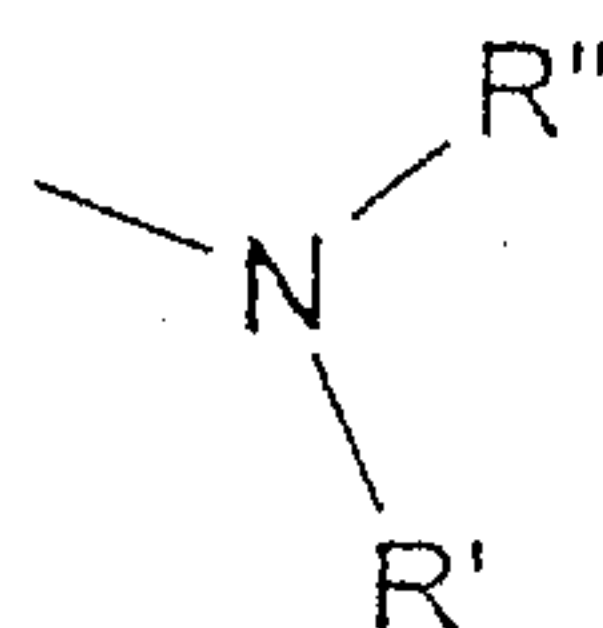
étant entendu que lorsque R₄ est un radical hydroxyle alors R₂ et R₃ forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

- R₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

- R₇ représente:

- (a) un atome d'hydrogène
- (b) un radical alkyle inférieur
- (c) un radical de formule:



R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

10

- (d) un radical -OR₁₁
- (e) un radical -NHOR₆,

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

- R₈ et R₉, pris séparément, soit ont simultanément la même signification: un atome d'hydrogène, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone ou, pris ensemble, forment un cycle -Y-(CH₂)_n-Y-, avec Y représentant un atome de oxygène ou de soufre et avec n égal à 2 ou 3,

20

- R₁₀ représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényl contenant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical mono ou polyhydroxyalkyle contenant respectivement de 2 à 3 ou de 3 à 6 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué(s) par un halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro, ou un

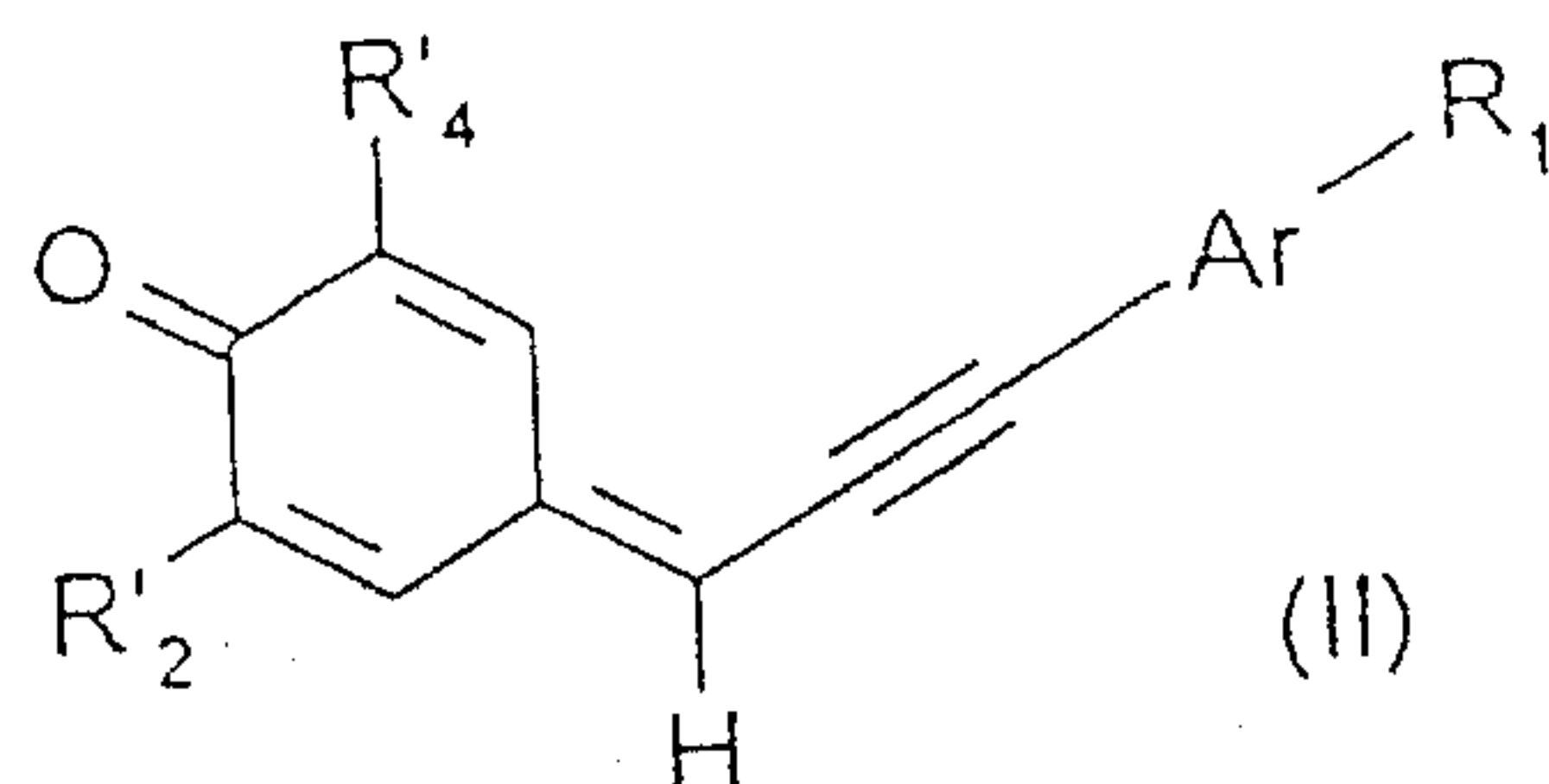
30

reste de sucre dérivant de glucose, de mannose ou de l'acide glucuronique ou un reste d'acide aminé ou de

peptide dérivant de la lysine, de la glycine, de l'acide aspartique, de reste de dipeptide ou de reste tripeptide,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical mono ou polyhydroxyalkyle contenant respectivement de 2 à 3 ou de 3 à 6 atomes de carbone, un radical aryle éventuellement substitué par un halogène, un hydroxyde ou une fonction nitro, ou un reste d'acide dérivant de la lysine, de la glycine, de l'acide aspartique, de reste de dipeptide ou de tripeptide, ou de sucre dérivant de la glucose, de mannose et de l'acide glucuronique, ou encore pris ensemble forment un hétérocycle, ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques.

2. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule générale (II) suivante:



dans laquelle R₁ et Ar ont les mêmes significations que pour la formule générale (I) définie à la revendication 1 et R'₂ et R'₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il se présente sous forme de sels d'un métal

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

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est pris, seul ou en mélange, dans le groupe constitué par:

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque
- 10** - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle
- 20** - Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzèneméthanol
- 30** - 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de diéthanolamine
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de lithium
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl] benzoïque
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-dimethylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque
- 40** - Acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'ethyle
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide
- 10 - N-ethyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide
- Morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide
- 20 - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzaldehyde
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol
- [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzene methanol
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene
- 30 - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'hexyle
- N-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide
- N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide
- Acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- 40 - Acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque
- Acide 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinique

- Acide 4-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque

- Acide 5-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyridinecarboxylique

10 - Acide 4-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque

- Acide 2-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique

- Acide 2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-1-propynyl]benzoïque et

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl]benzoïque.

20 5. Composé selon la revendication 2, caractérisé par le fait qu'il est pris, dans le groupe constitué par:

- Acide 4-[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque et

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque.

6. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il présente au moins l'une des caractéristiques suivantes:

30 - R₁ représente le radical -CO-R₇,

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (e).

7. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il présente toutes les caractéristiques suivantes:

- R₁ représente le radical -CO-R₇,

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (e).

8. Composé selon l'une des revendications 1, 3 ou 6, caractérisé par le fait qu'il présente une formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R₈ et R₉, pris séparément, soit représentent des atomes d'hydrogène, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur.

9. Composé de formule (I) ou (II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour une utilisation comme médicament.

10. Composé selon la revendication 9, pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération.

11. Composé selon la revendication 9, pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires.

12. Composé selon la revendication 9, pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, choisis dans le groupe constitué par les ichtyoses, les états

ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal).

13. Composé selon la revendication 9, pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal; le rhumatisme psoriatique; l'atopie cutanée; l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie
10 gingivale.

14. Composé selon la revendication 9, pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultraviolets.

15. Composé selon la revendication 9, pour traiter des dermatoses bulleuses et les maladies du collagène.

16. Composé selon la revendication 9, pour traiter
20 certains troubles ophtalmologiques.

17. Composé selon la revendication 9, pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique.

18. Composé selon la revendication 9, pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée.
19. Composé selon la revendication 9, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures.
20. Composé selon la revendication 9, pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la
10 fonction sébacée.
21. Composé selon la revendication 9, pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux.
22. Composé selon la revendication 9, pour le traitement d'affections inflammatoires pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveaux cutané ou général.
23. Composé selon la revendication 9, pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardio-vasculaire.
- 20 24. Composé selon la revendication 9, pour le traitement de désordre cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..
25. Composition pharmaceutique, caractérisé par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8.

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 est comprise entre 0,0001% et 5% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

27. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10 28. Composition selon la revendication 27, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 est comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

29. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une quelconque des revendications 27 ou 28 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

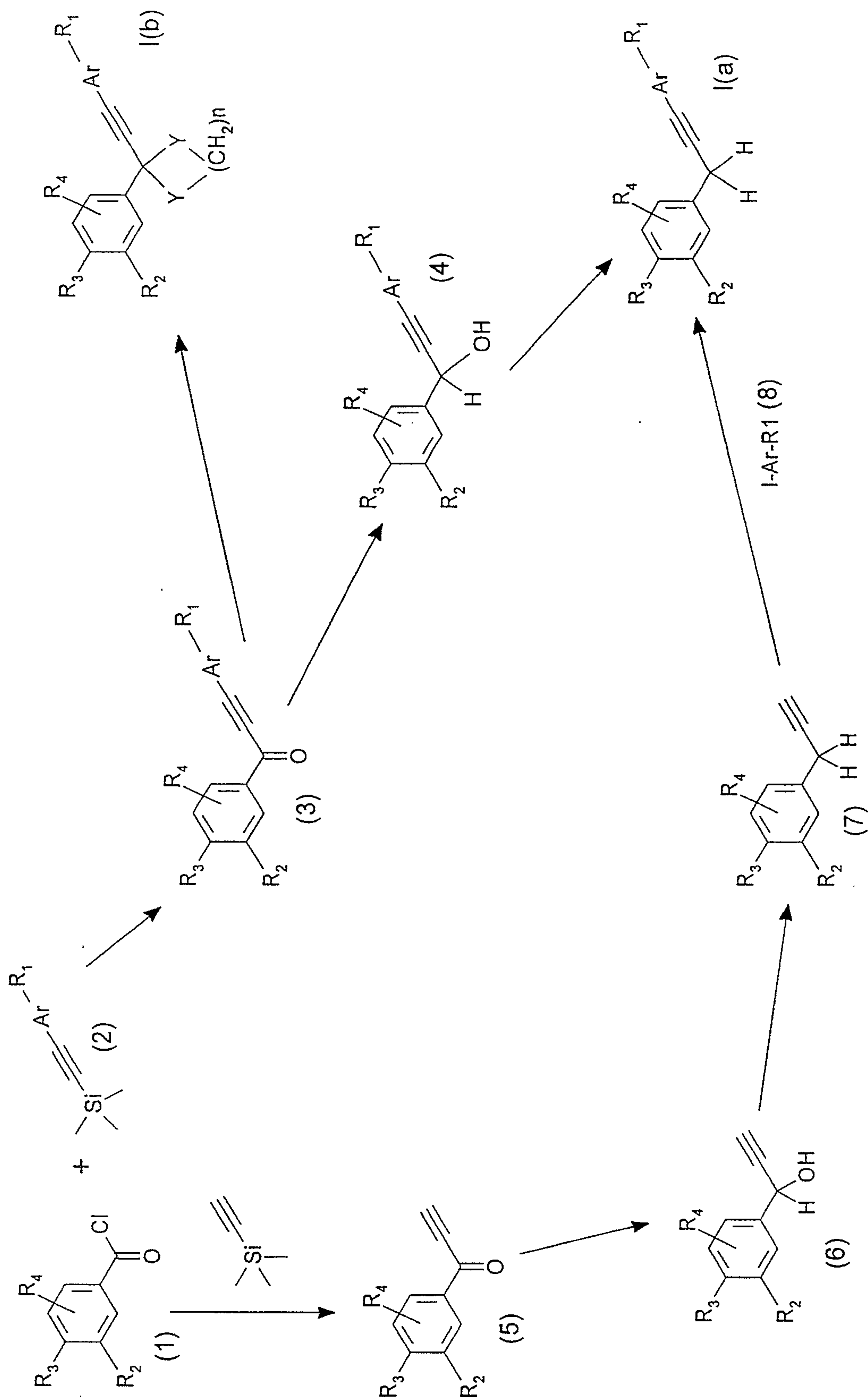


FIG. 1

2 / 3

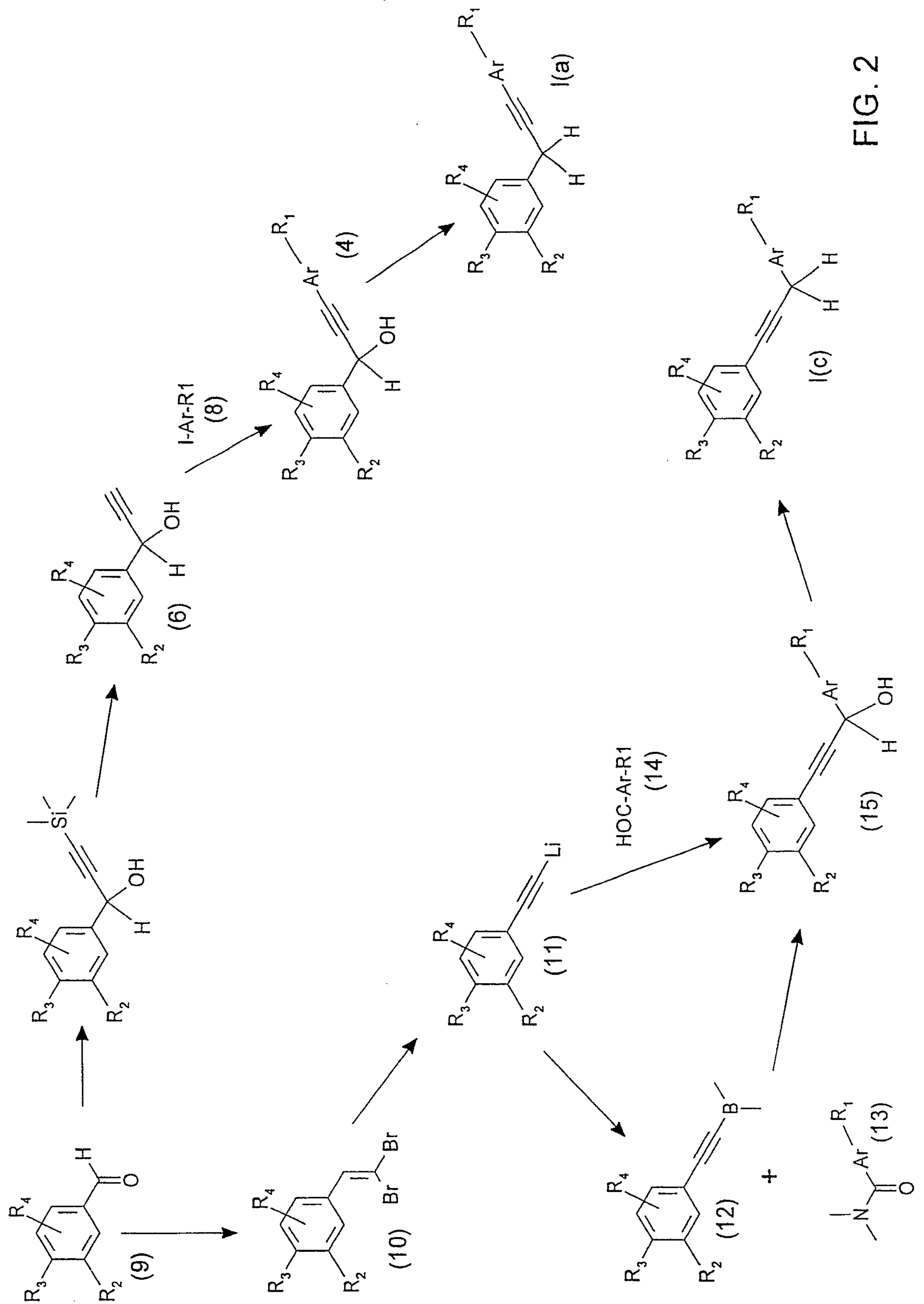


FIG. 2

3/3

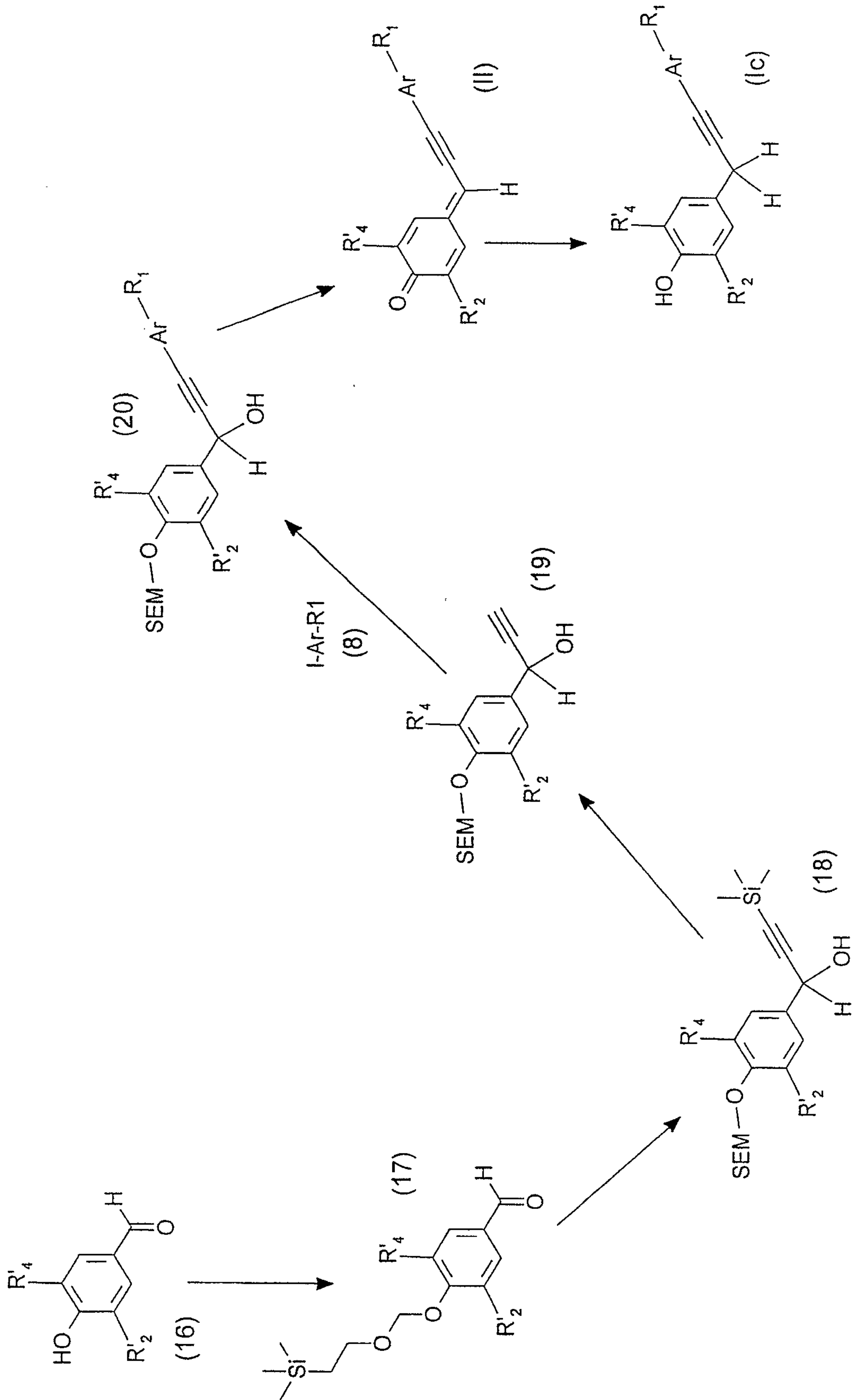


FIG. 3

