



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1000195A5

NUMERO DE DEPOT : 8700240

Classif. Internat.: C07D

Date de délivrance : 23 Août 1988

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 11 Mars 1987 à 14h25
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : L'OREAL S.A.
Rue Royale 14, Paris(FRANCE)

représenté(e)(s) par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la
Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSES BENZOPYRANNYL ET BENZOTHIOPYRANNYL BENZOIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN COSMETIQUE ET EN MEDECINE HUMAINE ET VETERINAIRE.

INVENTEUR(S) : Maignan Jean, 8 rue Halévy Tremblay-les-Gonnesse (FR); Lang Gérard, 44 avenue Lacour, Saint-Gratien (FR); Maille Gérard, 18 Grand-rue, Villiers-sur-Morin (FR); Restle Serge, 140 rue Anatole France, Aulnay-sous-Bois (FR); Shroot Braham, Villa 35, Hameaux de Val Bosquet-Chemin de Val-Bosquet, Antibes (FR)

Priorité(s) 12.03.86 LU LUA 86351

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 23 Août 1988
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur.

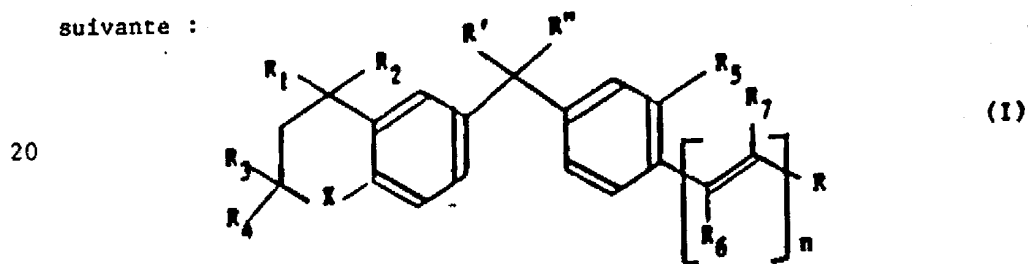
Composés benzopyrannyl et benzothiopyrannyl benzoïques,
leur procédé de préparation et leur utilisation en cosmétique
et en médecine humaine et vétérinaire

La présente invention a pour objet de nouveaux composés benzopyrannyl et benzothiopyrannyl aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire et en cosmétique.

Ces nouveaux composés trouvent une application dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques, ou autres, à composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques et dans les maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, ainsi qu'une activité antitumorale. En outre, ces dérivés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis rhumatoïde. Ils possèdent par ailleurs une bonne activité bactéricide sur les germes impliqués dans l'acné.

Ils trouvent également une application dans le domaine ophtalmologique, notamment pour le traitement des cornéopathies.

Les composés benzopyrannyl et benzothiopyrannyl aromatiques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante :



dans laquelle :

25 n est 0 ou 1

X représente -O-, -S-, -S- ou -S-
 $\begin{matrix} \downarrow & & \downarrow & \downarrow \\ \text{O} & & \text{O} & \text{O} \end{matrix}$

-2-

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical NH_2 ,

R'' représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

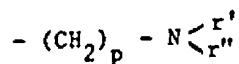
5 ou R' et R'' pris ensemble forment un radical OXO (=O), méthano (=CH₂) ou hydroxyimino (=N-OH),

R représente $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou le radical $-\text{COR}_8$;

R_8 représentant un atome d'hydrogène, le radical $-\text{OR}_9$ ou
 $-\text{N} \begin{matrix} \swarrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$

10 R_9 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), ou un reste d'un sucre ou encore le radical :

15



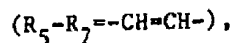
p étant 1, 2 ou 3

20 r' et r'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, ou un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment un

25 hétérocycle,

R_1, R_2, R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

30 R_5, R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou lorsque $n = 1$, R_5 et R_7 , pris ensemble, peuvent former avec le noyau benzénique un cycle naphthalénique



et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères géométriques et optiques.

-3-

Par radical alkyle inférieur, on doit entendre un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone notamment les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertiobutyle.

Par radical monohydroxyalkyle, on doit entendre un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone, notamment un radical hydroxy-2-éthyle, hydroxy-2-propyle, ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux dihydroxy-2,3-propyle, dihydroxy-1,3-propyle ou le reste du pentaérythritol.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un radical alkyle inférieur, $-CF_3$ ou $-COOH$.

Par reste d'acide on doit entendre un reste dérivant par exemple de l' α ou β -alanine ou de la méthionine.

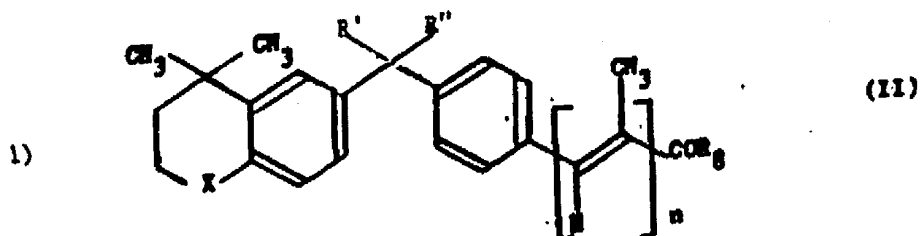
Par reste d'un sucre on doit entendre un reste dérivant par exemple du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

Par reste d'un sucre aminé, on doit entendre un reste dérivant par exemple de glucosamine, de galactosamine ou de mannosamine.

Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

Quand les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc, ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre, soit de sels d'un acide minéral ou organique notamment de chlorhydrate, de bromhydrate ou de citrate lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

Les composés préférés selon l'invention répondent aux formules (II) et (III) suivantes :



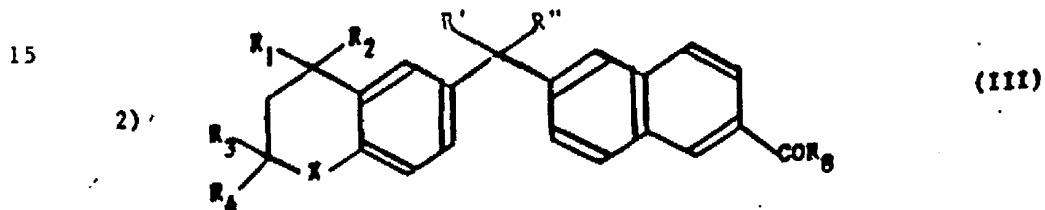
dans laquelle :

n est 0 ou 1

X est -O-, -S- ou $\begin{array}{c} \text{-S-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$

5 R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un radical hydroxyle et, R'' représente un atome d'hydrogène et R₈ représente -OR₉ ou $\text{-N} \begin{array}{l} \text{r}' \\ \text{r}'' \end{array}$

10 R₉ représentant un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
r' représentant un atome d'hydrogène,
et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle.



20 dans laquelle :

X représente -O- ou -S-

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle et R'' représente un atome d'hydrogène.

25 R₁ et R₂, identiques, représentent (i) un radical méthyle et dans ce cas R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou (ii) un atome d'hydrogène, et dans ce cas R₃ et R₄ représentent un radical méthyle.

30 R₈ représente un atome d'hydrogène, le radical -OR₉
ou $\text{-N} \begin{array}{l} \text{r}' \\ \text{r}'' \end{array}$

R₉ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

r' représentant un atome d'hydrogène,

et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle.

Les composés particulièrement préférés de formule (III) ci-dessus sont ceux dans lesquels R₁ et R₂, identiques, représentent un radical méthyle et R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus on peut notamment citer les suivants :

- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- 10 - l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzamide,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- 15 - l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 dioxyde-1,1 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- 20 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxamide-2,
- 25 - le (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2,
- 30 - l'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2,

-6-

- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
hydroxyméthyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- 5 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl-
6 naphtalène carbinol-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6
formyl-2 naphtalène,
- le trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
10 carbonyl-4 α méthyl cinnamate d'éthyle,
- l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
carbonyl-4 α méthyl cinnamique,
- le N-éthyl trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
carbonyl-4 α méthyl cinnamide,
- 15 - le trans \int (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
hydroxyméthyl \int -4 α méthyl cinnamate d'éthyle,
- l'acide trans \int (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-
6) hydroxyméthyl \int -4 α méthyl cinnamique,
- l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-
20 6) carbonyl-4 α méthyl cinnamique,
- l'acide \int (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
hydroxyméthyl \int -6 naphtalène carboxylique-2,
le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle,
- 25 - l'acide \int (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
hydroxyméthyl \int -4 benzoïque, et
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)-1 (carboxy-6
naphtyl-2)-1 méthane.
- Les composés particulièrement préférés ci-dessus sont les
solvants :
- 30 - l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-
6 naphtalène carboxylique-2, et

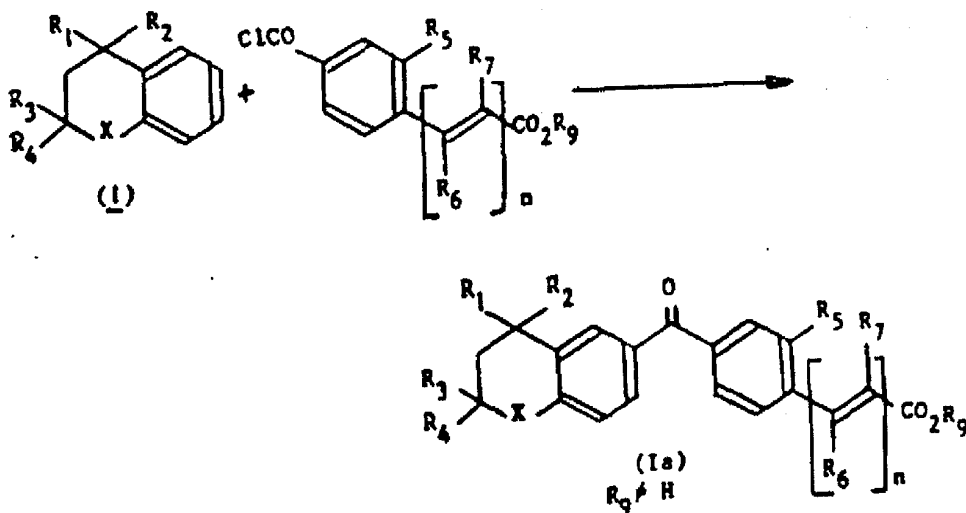
-7-

- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 et leurs esters et amides,

5 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6)-1 (carboxy-6 naphtyl-2)-1 méthane.

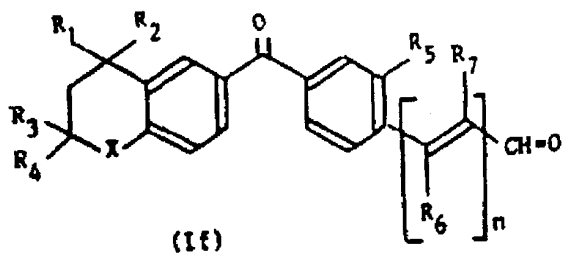
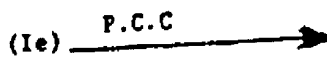
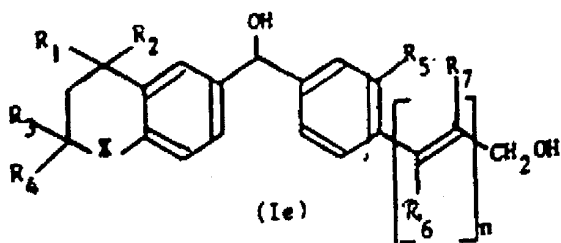
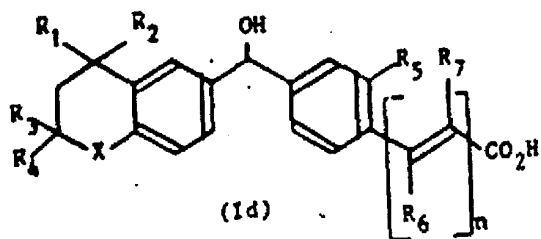
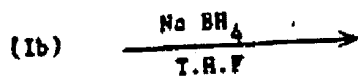
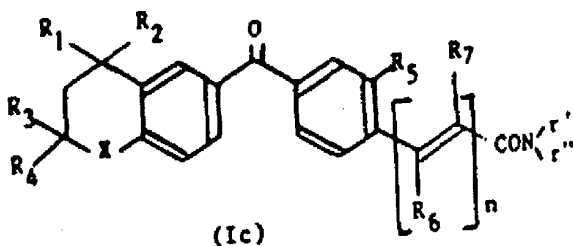
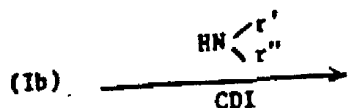
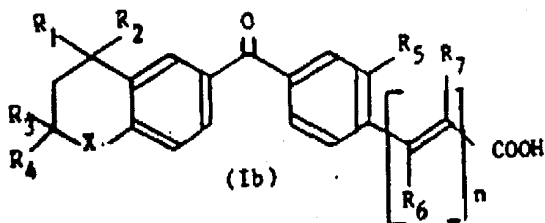
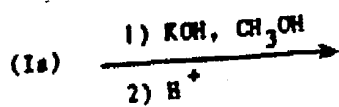
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) selon le schéma réactionnel suivant :

10



(2) $n = 0$

(3) $n = 1$ et $R_5-R_7 = -CH=CH-$



Le chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (2) est obtenu au départ d'un paraformyl benzoate d'alkyle qui est oxydé en acide correspondant à l'aide d'un réactif de Jones puis transformé en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle selon la méthode classique de 5 préparation des chlorures d'acides.

Le chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (3) est obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 résultant d'une réaction de monosaponification du naphthalène dicarboxylate d'alkyle-2,6 (produit 10 commercial).

Les dérivés substitués du chromanne et du thiochromanne notamment les dérivés diméthyl-2,2 (composé de formule (1) avec X=-O- ou -S-, $R_1=R_2=H$ et $R_3=R_4=-CH_3$) et diméthyl-4,4 (composé de formule (1) avec X=-O- ou -S-, $R_1=R_2=-CH_3$ et $R_3=R_4=H$) sont préparés par 15 la méthode décrite dans J. Med. Chem (1984) 27, 1516-1531.

La réaction de condensation du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (2) ou du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (3) sur le chromanne ou thiochromanne éventuellement substitué(s) (1) est effectuée dans les conditions 20 habituelles de la réaction de Friedel-Crafts c'est-à-dire en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.

A partir du céto-ester (Ia) on accède par saponification au céto-acide correspondant (Ib) qui peut ensuite être transformé en amide de 25 formule (Ic), par action d'une amine de formule $HN \begin{matrix} \diagup r' \\ \diagdown r'' \end{matrix}$

(r' et r'' ayant les mêmes significations que données ci-dessus) en présence de N,N'-carbonyldiimidazole (CDI).

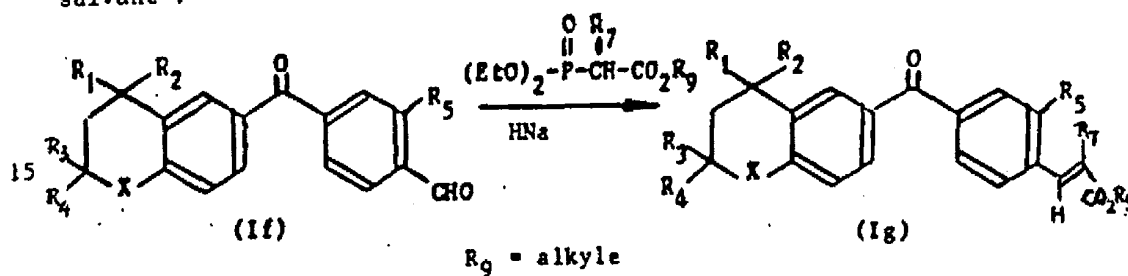
Lorsque R_9 représente un radical monohydroxy ou 30 polyhydroxyalkyle, il est préférable de préparer le céto-acide (Ib) à partir de l'ester méthylique (Ia) ($R_9=-CH_3$) et ensuite d'estérifier le céto-acide ainsi obtenu en céto-ester de l'alcool mono ou polyhydrique choisi selon les méthodes connues.

A partir du céto-acide (Ib) la réduction par le borohydrure de sodium dans un solvant organique tel que le THF permet de conduire à l'alcool secondaire (Id) et la réduction par l'hydrure de lithium aluminium du céto-acide (Ib) permet d'accéder au diol (Ie).

5 Par oxydation du diol (Ie) par le chlorochromate de pyridinium (PCC) on obtient le céto-aldéhyde (If).

Les céto-aldéhydes (If) dans lesquels $n=0$ constituent des produits de départ pour la synthèse des composés de formule (I) dans laquelle $n=1$ et $R_5-R_7-CH=CH-$.

10 Ces composés sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

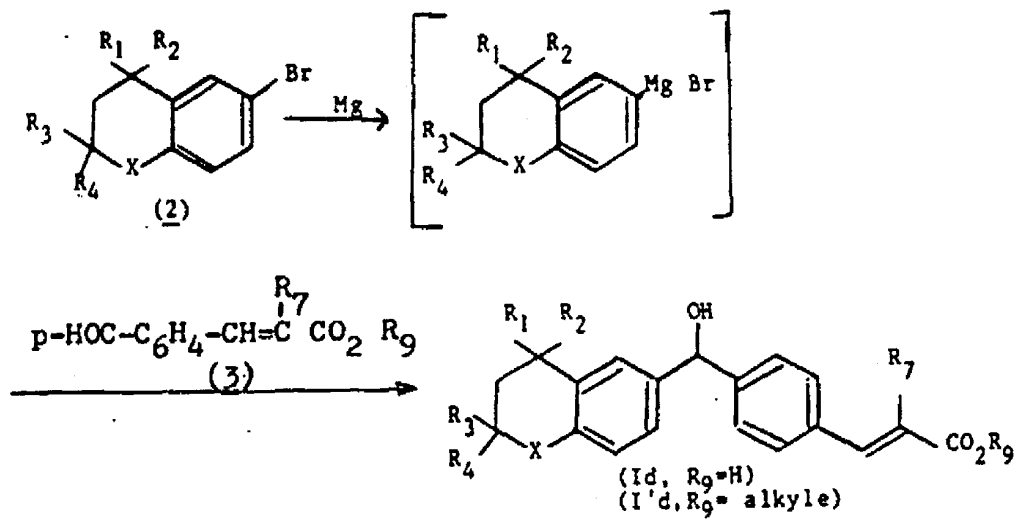


La réaction de Wittig-Horner du céto-aldéhyde (If) avec le phosphono-acétate, substitué ou non, est réalisée en présence d'hydrure de sodium dans un solvant organique tel que le THF.

20 Le céto-ester insaturé (Ig) obtenu peut ensuite être transformé comme précédemment en acide correspondant puis en amide par action d'une amine de formule $HN \begin{matrix} r' \\ \diagdown \\ r'' \end{matrix}$ ou être réduit par le borohydrure de sodium en alcool primaire correspondant.

Les hydroxy-acides de formule (Id) et hydroxy-esters (I'd) correspondant pour lesquels $n=1$, et $R_5=R_6=H$ peuvent être obtenus par réaction d'un organomagnésien préparé à partir du dérivé bromé (2) en position 6 sur un formyl-4 cinnamate d'alkyle (3) selon le schéma réactionnel suivant :

30



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

Ces composés sont actifs dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par "tape stripping", chez le rat nu (M. Bouclier et coll., Dermatologica 169 n°4, 1984). Ce test est admis comme mesure de l'action antiproliférative.

Ces composés conviennent particulièrement bien pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) ainsi que les affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergique notamment :

- les acnés vulgaires, comédoniennes ou polymorphes, les acnés séniles, solaires, et les acnés médicamenteuses ou professionnelles,
- les formes étendues et/ou sévères de psoriasis, et les autres troubles de la kératinisation, et notamment les ichtyoses et états ichtyosiformes,
- la maladie de Darier,
- les kératodermies palmo-plantaires,
- les leucoplasies et états leucoplasiformes, le lichen plan,
- toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues.

Ils sont également actifs dans le traitement des tumeurs, du psoriasis rhumatoïde, des atopies cutanées ou respiratoires ainsi que de certains problèmes ophtalmologiques relatifs aux cornéopathies.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ou un de ses sels ou un de ses isomères.

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels et/ou un de ses isomères.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 µg/Kg à 1 mg/Kg de poids corporel.

Comme support des compositions, on peut utiliser tout support conventionnel, le composé actif se trouvant soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé dans le véhicule.

L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. 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. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays ou encore de suspensions.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Les compositions par voie topique ou oculaire contiennent de 0,0001 à environ 5% d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus et de préférence de 0,001 à 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I), selon l'invention, trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en 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 effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels et/ou un de ses isomères, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, savon, shampooing ou crème.

La concentration en composé(s) de formule (I), dans les compositions cosmétiques, est comprise entre 0,0001 et 2% en poids et de préférence entre 0,001 et 1% en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée ; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle ; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine ou les tétracyclines et les polyméthylène-4,5 isothiazolones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4,-pipéridino-6-pyridimine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadazine-1,2,4 dioxyde-1,1) et le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazoline dione-2,4) ; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène ; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11, leurs esters et leurs amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs du pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que de l' α -tocophérol, le butylhydroxy-anisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

30 EXEMPLE A

Préparation du chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque

a) Acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque :

A une solution de 20g de formyl-4 benzoate de méthyle dans 150 cm³ d'acétone, on ajoute goutte à goutte une solution contenant 30g

de bichromate de potassium dans 150 cm³ d'eau et 27 cm³ d'acide sulfurique concentré. On maintient l'agitation pendant deux heures à la température ordinaire. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase
 5 organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient 11g d'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. Les cristaux sont essorés et séchés. Le point de fusion est de 222°C. Le spectre de ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

b) Chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque :

10 Une suspension de 5g de l'acide précédent dans 50 cm³ de chlorure de thionyle est portée pendant trois heures à 40°C. A la fin de la réaction, le milieu est homogène puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le chlorure d'acide attendu cristallise sous forme de
 15 paillettes roses. Le rendement est quantitatif. Ce solide est directement utilisé pour la réaction de condensation.

EXEMPLE B

Préparation du formyl-4 α méthylcinnamate d'éthyle

a) Mono N,N diméthylhydrazino téréphtaldéhyde :

20 A une solution de 75g de téréphtaldéhyde dans 800 cm³ de tétrahydrofurane anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 42 cm³ de N,N diméthylhydrazine dans 50 cm³ de tétrahydrofurane de manière à maintenir la température du milieu réactionnel inférieure à 30°C. A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures jusqu'à
 25 disparition totale du téréphtaldéhyde de départ. Après évaporation du tétrahydrofurane et cristallisation du produit dans l'heptane on récupère 93g de mono N,N diméthylhydrazinotéréphtaldéhyde qui contient un peu de di N,N diméthylhydrazinotéréphtaldéhyde. Le produit est utilisé tel quel pour la suite de la préparation.

b) (N,N-diméthylhydrazino) formyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle

30 A une solution de 23 cm³ de triéthyl-2 phosphono propionate dans 400 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute par petites portions 4g d'hydrure de sodium.

A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures puis on ajoute, à l'abri de la lumière, 12g de mono(N,N diméthyl-

-17-

hydrazino) téréphtaldéhyde préparé en (a) ci-dessus, en solution dans 100 cm³ de tétrahydrofurane de manière à maintenir la température inférieure à 30°C.

A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant 5 environ 1 heure jusqu'à disparition totale de l'aldéhyde de départ, le milieu réactionnel est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On récupère 15g d'une huile dont le spectre ¹H RMN 80MHz correspond à la structure 10 attendue et qui sera utilisée brute pour la suite de la préparation.

c) Formyl-4 α -méthyl cinnamate d'éthyle

A une solution de 12g de (N,N diméthylhydrazino) formyl-4 α méthyl cinnamate d'éthyle préparé en (b) ci-dessus dans 150 cm³ de toluène on ajoute 28 cm³ de glyoxal aqueux (6,2M) et environ 1 cm³ 15 d'acide chlorhydrique concentré. La solution est portée à 70°C pendant environ 2 heures jusqu'à disparition du produit de départ. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Après purification par chromatographie sur gel de silice 20 (éluant : hexane-acétate d'éthyle 8-2) on récupère 6g de formyl-4 α méthylcinnamate d'éthyle dont le spectre ¹H RMN 80 MHz correspond à la structure attendue.

Point de fusion : 42-43°C.

EXEMPLE I

25 Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle

(Composé de formule II dans laquelle : n=0, X=-O-, R' et R'' = oxo, R₈ = -OCH₃)

A une solution agitée à une température de 5°C, de 4g (0,0246 30 mole) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranne et de 5,9g (0,0296 mole) de chlorure d'acide méthyloxy carbonyl-4 benzoïque dans 120 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute par petites portions, 7,3g (0,0543mole) de chlorure d'aluminium. L'agitation est maintenue une demi-heure après la fin de l'addition. Après une nuit à la température ordinaire, le mélange est

35

versé sur de la glace. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu
 5 est divisé dans l'hexane. Les cristaux sont essorés et séchés. On obtient 5g de cristaux blancs de point de fusion : 102°C.

EXEMPLE IIPréparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque

10 (Composé de formule II dans laquelle : $n=0$, $X=-O-$, R' et $R''=oxo$, $R_8=-OH$).

Un mélange de 4,3g de l'ester obtenu à l'exemple I et de 1,3g de potasse à 85% dans 80 cm³ d'éthanol est porté au reflux pendant 2 heures. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide. Le résidu
 15 est repris avec 100 cm³ d'eau et acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu précipite. Il est essoré, séché puis recristallisé dans un mélange éther diisopropylique-D.M.F. On isole 2,5g d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque de point de fusion : 199°C.

20 Le spectre RMN ¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₁₉H₁₈O₄

	C	H	O
Calculé :	73.53	5.85	20.62

25 Trouvé :	73.52	5.85	20.68
-------------	-------	------	-------

EXEMPLE IIIPréparation du N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzamide

(Composé de formule II dans laquelle : $n=0$, $X=-O-$, R' et $R''=oxo$,
 30 $R_8=-NHC_2H_5$).

A une suspension de 1g de l'acide obtenu à l'exemple II dans 100 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0,750g (1,4 équivalent) de carbonyl diimidazole. On maintient l'agitation de la solution pendant 1 heure puis on additionne 2,5 cm³ d'éthylamine anhydre. Le milieu

35

réactionnel est abandonné pendant une nuit. La phase dichloroéthane est lavée avec une solution de chlorure d'ammonium, séchée puis concentrée sous pression réduite.

Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle 8/2). On obtient une poudre blanche de point de fusion : 140°C.

Le spectre RMN ¹H correspond au N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzamide.

EXEMPLE IV

10 Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle

(Composé de formule II dans laquelle : n=0, X=-S-, R' et R'' = oxo, R₈ = -OCH₃).

15 A une solution agitée à une température de 5°C, de 2,45g (0,0123mole) de chlorure d'acide méthoxy carbonyl-4 benzoïque et de 2g (0,0112mole) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranne dans 25 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on additionne goutte à goutte 1,8 cm³ de chlorure stanneux. Le milieu réactionnel est abandonné pendant 24 heures à température ambiante. On ajoute goutte à goutte 30 cm³ d'une solution
20 d'acide chlorhydrique 2N.

La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et séchées sur sulfate de magnésium.

25 Par concentration sous pression réduite des phases organiques et traitement à l'hexane chaud du brut réactionnel on obtient 1,1g de cristaux blancs de point de fusion : 85°C.

EXEMPLE V

30 Préparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque

(Composé de formule II dans laquelle : n=0, X=-S-, R' et R'' = oxo, R₈ = -OH).

Un mélange de 1g de l'ester obtenu à l'exemple IV et de 500 mg de potasse à 85% dans 50 cm³ d'éthanol est porté au reflux pendant

35

-20-

2 heures. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide. Le résidu est repris avec 75 cm³ d'eau et acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu précipite. Il est essoré, séché puis recristallisé dans un mélange d'éther diisopropylique-
5 méthyléthylcétone. On isole 500 mg d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque de point de fusion : 211°C.

Le spectre ¹H RMN 250MHz correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₁₉H₁₈O₃S

	C	H	O	S	
10	Calculé :	69.91	5.56	14.71	9.82
	Trouvé :	69.68	5.50	14.38	9.77

EXEMPLE VI

Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2

15 (Composé de formule III dans laquelle : X=-S-, R₁=R₂=-CH₃, R₃=R₄=H, R' et R'' = oxo, R₈=-OCH₃).

A une solution de 7,2g (0,04mole) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranne (diméthyl-4,4 thiochromanne) et de 10g (0,04mole) de chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dans
20 800 cm³ de dichloroéthane anhydre, on ajoute par petites portions 8,05g (0,06mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est abandonné pendant 1 nuit à température ambiante puis versé dans 1000 cm³ d'eau glacée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite à l'aide de 300 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont
25 rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/hexane). Après recristallisation dans l'acétonitrile on obtient
30 5,2g de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2. Le produit obtenu est une poudre blanche dont le point de fusion est de 136-138°C.

Le spectre RMN ¹H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₄H₂₂O₃S

35

-21-

	C	H	O	S
Calculé :	73.81	5.68	12.29	8.21
Trouvé :	73.60	5.66	12.02	8.10 8.33

EXEMPLE VII

5 Préparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2

(Composé de formule III dans laquelle : X=-S-, R₁=R₂=-CH₃,

R₃=R₄=H, R' et R'' = oxo, R₈=-OH).

Une suspension de 4,5g de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple VI est agitée pendant quatre heures dans un mélange de 100 cm³ d'éthanol et 100 cm³ de potasse aqueuse 6N à une température comprise entre 50 et 60°C. Après avoir ajouté 100 cm³ d'eau, l'éthanol est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est refroidie entre 0 et 5°C, puis acidifiée à pH=1 par addition d'acide chlorhydrique 6N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau et séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation dans la méthyléthylcétone on obtient 1,8g d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2. Le produit obtenu est une poudre blanche dont le point de fusion est de 258-259°C.

Le spectre RMN ¹H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₃H₂₀O₃S

	C	H	O	S
Calculé :	73.37	5.35	12.75	8.50
Trouvé :	73.47	5.41	12.94	8.36

EXEMPLE VIII

30 Préparation du N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2

(Composé de formule III dans laquelle : X=-S-, R₁=R₂=-CH₃,

R₃=R₄=H, R' et R'' = oxo, R₈=-NH-C₂H₅).

35

Une suspension de 500mg (1,32 mmoles) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 obtenu à l'exemple VII et de 240mg (1,5mmoles) de N,N'-carbonyl diimidazole dans 50 cm³ de dichlorométhane anhydre est agitée pendant 3 heures à 5 température ambiante. On ajoute alors 0,50 cm³ (excès) d'éthylamine anhydre à la solution obtenue. Après 3 heures d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans 100 cm³ d'eau et extrait avec du dichlorométhane.

La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec. L'amide brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle). On obtient 400mg de poudre blanche de N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxamide-2 dont le point de fusion est de 208-15 209°C.

Le spectre RMN ¹H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₅H₂₅NO₂S

	C	H	N	O	S
20 Calculé :	74.71	6.24	3.41	7.93	7.93
Trouvé :	74.31	6.25	3.39	7.80	7.88

EXEMPLE IX

Préparation du (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2

25 (Composé de formule III dans laquelle : X=-O-, R₁=R₂=H, R₃=R₄=-CH₃, R' et R'' = oxo, R₈=-OCH₃).

A une suspension de 1,62g (10mmoles) de diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyranne et 2,5g (10mmoles) de chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 60 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, 30 on ajoute par portions, en 45 mn, 2g (15mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité pendant 5h à température ambiante puis versé dans 150 cm³ d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois à l'aide de 100 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées

au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. Le solide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans un mélange dichlorométhane/toluène (70/30) puis recristallisé dans l'isopropanol. On obtient 1,4g de cristaux blancs de (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 dont le point de fusion est de 167°C.

Le spectre RMN ¹H 60 MHz est conforme à la structure attendue.

	Analyse élémentaire : C ₂₄ H ₂₂ O ₄		
10	C	H	O
	Calculé :	76.98	5.92 17.09
	Trouvé :	76.87	5.90 16.94

EXEMPLE X

15 Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2

(Composé de formule III dans laquelle : X=-O-, R₁=R₂=-CH₃, R₃=R₄=H, R' et R'' = oxo, R₆=-OCH₃).

A une suspension de 1,4g (8,6mmoles) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranne et de 2,15g (8,6mmoles) de chlorure de l'acide méthoxy carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 40 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute par portions, en 40mn, 1,6g (12mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité 4 heures à température ambiante puis versé dans 100 cm³ d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois par 100 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur silice 60 dans un mélange de dichlorométhane/toluène (70/30). On obtient 1,25g de cristaux blancs de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 dont le point de fusion est de 129°C.

Le spectre RMN ¹H 60 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₄H₂₂O₄

-24-

	C	H	O
Calculé :	76.98	5.92	17.09
Trouvé :	76.84	5.97	17.15

EXEMPLE XIPréparation de l'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2

5

(Composé de formule III dans laquelle : $X=-O-$, $R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=-CH_3$, R' et $R'' = \text{oxo}$, $R_8=-OH$).

Une suspension de 0,9g (2,4mmoles) de (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple IX est agitée pendant 2h dans un mélange de 15 cm³ d'alcool et 15 cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après avoir ajouté 100 cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est diluée à 250 cm³, refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par addition de 15 cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité 15 obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation dans 60 cm³ d'isopropanol puis 100 cm³ de méthanol, on obtient 0,66g de cristaux blancs d'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dont le point de fusion est de 269°C.

20 Le spectre RMN ¹H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₃H₂₀O₄

	C	H	O
Calculé :	76.65	5.59	17.76
Trouvé :	76.65	5.63	17.70

25

EXEMPLE XIIPréparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2

30 (Composé de formule III dans laquelle : $X=-O-$, $R_1=R_2=-CH_3$, $R_3=R_4=H$, R' et $R'' = \text{oxo}$, $R_8=-OH$).

Une suspension de 0,9g (2,4mmoles) de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple X est agitée pendant 2h dans un mélange de 15 cm³ d'alcool et 15 cm³ de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après avoir ajouté

35

100 cm³ d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est diluée à 200 cm³, refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par addition de 15 cm³ d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

5 Après recristallisation dans 40 cm³ d'isopropanol, on obtient 0,68g de cristaux blancs d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyran-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dont le point de fusion est de 253°C.

10 Le spectre RMN ¹H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₃H₂₀O₄

	C	H	O
Calculé :	76.65	5.59	17.76
Trouvé :	76.70	5.66	17.81

15 EXEMPLE XIII

Préparation du trans / (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyran-6) hydroxyméthyl / -4 α méthyl cinnamate d'éthyle

(Composé de formule II dans laquelle : X = -S-, n = 1, R' = OH, R'' = H,

R₈ = -OC₂H₅)

20 On ajoute une solution de 2,7g (0,0105mole) de bromo-6 diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranne dans 75 cm³ de tétrahydrofurane anhydre à 700mg de magnésium. On maintient le reflux jusqu'à disparition du magnésium.

25 Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 11g de formyl-4 α méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple B dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. A la fin de l'addition le mélange est maintenu sous agitation à 0°C pendant environ 30 minutes puis à température ambiante pendant 2 heures. On verse alors le

30 mélange réactionnel sur 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis on extrait à l'éther, lave la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium puis concentre sous pression réduite.

Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane-acétate d'éthyle 9:1).

On récupère 1,9g d'une huile dont le spectre ^1H RMN 80 MHz correspond à la structure du trans $\underline{\text{[}^-(\text{diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl}^7\text{] -4 } \alpha$ méthyl cinnamate d'éthyle.

EXEMPLE XIV

- 5 Préparation de l'acide trans $\underline{\text{[}^-(\text{diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl}^7\text{] -4 } \alpha$ méthyl cinnamique
 (Composé de formule II dans laquelle : $\text{X}=\text{S}-$, $n=1$, $\text{R}'=\text{OH}$, $\text{R}''=\text{H}$, $\text{R}_8=\text{OH}$).

10 Une solution de 1,8g de trans $\underline{\text{[}^-(\text{diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl}^7\text{] -4 } \alpha$ méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XIII est chauffée à 40°C , dans un mélange de 200 cm^3 d'alcool éthylique et 100 cm^3 de potasse aqueuse 6N jusqu'à disparition du produit de départ.

15 L'éthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 300 cm^3 d'eau. Le mélange est refroidi à 0°C et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 3N.

Le produit attendu est extrait à l'éther éthylique et la phase organique est lavée, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.

20 Par cristallisation dans l'hexane on récupère 1,1g d'acide trans $\underline{\text{[}^-(\text{diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl}^7\text{] -4 } \alpha$ -méthyl cinnamique de point de fusion 135°C .

EXEMPLE XV

- 25 Préparation de l'acide $\underline{\text{[}^7(\text{diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl}^7\text{] -6}$ naphthalène carboxylique-2
 (Composé de formule III dans laquelle : $\text{X}=\text{O}-$, $\text{R}'=\text{OH}$, $\text{R}''=\text{H}$, $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$, $\text{R}_8 = \text{OH}$)

30 A une solution de 0,72g (2mmoles) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 25 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre, agitée à température ambiante, on ajoute 0,3g (8mmoles) de borohydrure de sodium.

Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est refroidi entre 0 et 5°C puis acidifié par addition lente d'acide

chlorhydrique 0,1N et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec.

Après recristallisation dans un mélange hexane/acétate d'éthyle, on obtient 0,65g de cristaux blancs d'acide [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) hydroxyméthyl] -6 naphtalène carboxylique-2 de point de fusion 173-4°C.

Les spectres I.R. et RMN¹H 80MHz sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE XVI

10 Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle

(Composé de formule II dans laquelle : X=-S-, n=0, R'=OH, R''=H,

R₈=OCH₃)

A une solution de 5g (0,0195 mole) de bromo-6 diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranne dans 50 cm³ de T.H.F. anhydre, on ajoute 0,55g de magnésium. La réaction est amorcée par chauffage puis le milieu réactionnel est maintenu au reflux du T.H.F. pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale du magnésium. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C puis on transvase, à l'abri de l'air, l'organomagnésien dans une ampoule à brome. On ajoute le produit goutte à goutte à une solution de 1,8g de formyl-4 benzoate de méthyle dans environ 150 cm³ de T.H.F. anhydre à 0°C. Pendant l'addition, la température ne doit pas dépasser 5°C. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures puis abandonné pendant une nuit.

25 Le milieu réactionnel est versé sur 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait avec 3x100 cm³ d'éther éthylique.

La phase organique est lavée avec une solution diluée de chlorure d'ammonium puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 8/2).

On récupère 1,3g d'une huile jaune pure dont le spectre ¹H RMN 80MHz est conforme à la structure attendue.

EXEMPLE XVIIPréparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4
benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl-4 benzoïque

(Composé de formule II dans laquelle : X=-S-, n=0, R'=OH, R''=H et

5 R₈=OH)

A une solution de 1g de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4
benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle dans 100 cm³
d'alcool éthylique, on ajoute 30 cm³ d'une solution 6N de potasse
aqueuse. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation, à environ 40°C,
10 pendant 1 heure, jusqu'à disparition totale du produit de départ.

L'alcool est évaporé sous pression réduite, la phase aqueuse
est diluée avec 100 cm³ d'eau, refroidie à 0°C et acidifiée à l'acide
chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et
séch. L'acide attendu est purifié par recristallisation dans un mélange
15 toluène-hexane. On récupère 600mg d'une poudre blanche fondant à 139°C.

Le spectre ¹H RMN 80MHz est conforme à la structure de
l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl-4
benzoïque.

Analyse élémentaire : C₁₉H₂₀O₃S

20

	C	H	O	S
Calculé :	69.48	6.14	14.62	9.76
Trouvé :	69.05	6.22	14.17	9.04

EXEMPLE XVIIIPréparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 dioxyde 1,1
benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque

25

(Composé de formule II dans laquelle : X= $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{O} \end{matrix}$, n=0, R' et R''=oxo,R₈=OH)

A une solution de 300mg d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4
30 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque dans 50 cm³ d'acide formique on
ajoute 0,25 cm³ d'eau oxygénée à 30%. On maintient le mélange réactionnel
sous agitation pendant 4 heures puis on évapore partiellement l'acide
formique. On reprend le résidu avec de l'eau et extrait le produit attendu
avec 3x50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée

35

abondamment puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Le résidu est cristallisé dans un mélange hexane-toluène. On récupère 250mg de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 dioxyc-1,1 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque dont le point de fusion est de 175°C.

Le spectre ^1H RMN 80MHZ est en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE XIX

10 Préparation du N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxamide-2

(Composé de formule III dans laquelle : $X=O-$, $R_1=R_2=-CH_3$,

$R_3=R_4=H$, R' et $R''=oxo$, $R_8=NH\text{Et}$)

Une suspension de 1,98g (5,5mmoles) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 et de 1,07g (6,6mmoles) de N,N'-carbonyldimidazole dans 50 cm³ de dichlorométhane anhydre est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute alors 0,5 cm³ (7,15mmoles) d'éthylamine anhydre à la solution obtenue et agite 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué par 30 cm³ de dichlorométhane puis lavé successivement par 25 cm³ d'acide chlorhydrique N puis 3 fois par 25 cm³ d'eau. La phase de dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec sous pression réduite. L'amide brut est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90 suivie d'une recristallisation dans un mélange éther isopropylique/acétone. Après séchage, on obtient 1,1g de N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxamide-2 sous la forme d'un solide blanc dont le point de fusion est de 174°C.

Le spectre RMN ^1H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{25}H_{25}NO_3$

	C	H	N	O
Calculé :	77.49	6.50	3.61	12.39
Trouvé :	77.31	6.55	3.70	12.67

35

EXEMPLE XXPréparation du N-éthyl(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) hydroxyméthyl-6 naphtalène carboxamide-2

(Composé de formule III dans laquelle : $X=O-$, $R_1=R_2=CH_3$,

5 $R_3=R_4=H$, $R'=OH$, $R''=H$, $R_8=NHEt$)

A une solution de 116mg (0,3mmole) de N-éthyl(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2 dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 45mg (1,2mmoles) de borohydrure de sodium et chauffe au reflux sous agitation jusqu'à

10 transformation complète (12 heures). Le milieu réactionnel est refroidi entre 0 et 5°C, acidifié par addition lente d'acide chlorhydrique 0,1N puis extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le solide cireux obtenu est

15 purifié par chromatographie sur silice 60 (20g) dans le mélange éluant toluène/dichlorométhane/acétate d'éthyle 30/40/30 suivie d'une recristallisation dans l'hexane contenant une trace d'acétone. Après séchage, on obtient 90mg de cristaux blancs de N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) hydroxyméthyl-6 naphtalène carboxamide-2 dont le point de fusion est de 92-95°C.

20 Le spectre RMN ¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₅H₂₇NO₃

	C	H	N	O
Calculé :	77.09	6.99	3.60	12.32
25 Trouvé :	77.11	6.99	3.72	12.48

EXEMPLE XXIPréparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6)-1 (carboxy-6 naphtyl-2)-1 méthane

(Composé de formule III dans laquelle : $X=O-$, $R_1=R_2=CH_3$,

30 $R_3=R_4=H$, $R'=R''=H$, $R_8=OH$)

A une suspension de 1g (15mmoles) de zinc en poudre dans 10 cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute 360mg (1mmole) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 et chauffe 1 heure au reflux. On ajoute alors goutte à

35

-31-

goutte 1,5 cm³ d'acide chlorhydrique 12N et maintient le reflux 30mn. Après refroidissement à température ambiante et addition de 20 cm³ d'acide chlorhydrique 6N, le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane (2x25 cm³). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide jaune brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant dichlorométhane/tétrahydrofurane 95/5 suivie d'une recristallisation dans un mélange hexane/acétone. On obtient ainsi, après séchage, 210mg d'aiguilles blanches de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)-1 (carboxy-6 naphthyl-2)-1 méthane dont le point de fusion est de 202°C.

Le spectre RMN ¹H 80MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₃H₂₂O₃

	C	H	O
15	Calculé : 79.74	6.40	13.86
	Trouvé : 79.67	6.28	13.98

EXEMPLE XXII

Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl-6 naphthalène carbinol-2

20 (Composé de formule I dans laquelle : X=-O-, n=1, R₁=R₂=-CH₃, R₃=R₄=R₆=H, R'₁=OH, R''=H, R₅-R₇=-CH=CH-, R=-CH₂OH)

A une suspension de 125mg (3mmoles) d'hydrure de lithium aluminium dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à -20°C, on ajoute par portions en 5mn 360mg (1mmole) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2. Après 2 heures d'agitation en laissant revenir à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, acidifié par addition lente d'acide chlorhydrique 0,1N et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90. Après évaporation et séchage prolongé, on obtient 0,26g de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl-6 naphthalène carbinol-2 sous la forme d'une huile épaisse incolore.

35

-32-

Le spectre RMN¹H 80MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₂₃H₂₄O₃

	C	H	O
Calculé :	79.28	6.94	13.78
Trouvé :	79.14	6.90	14.02

5

Au cours de la chromatographie, on a également séparé 50mg de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 formyl-2 naphthalène dont la préparation est décrite à l'exemple XXIII.

EXEMPLE XXIII

10

Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 formyl-2 naphthalène

(Composé de formule III dans laquelle : X=-O-, R₁=R₂=-CH₃,

R₃=R₄=R₈=H, R' et R'' = oxo)

15 A une solution de 120mg (0,34mmole) de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) hydroxyméthyl-6 naphthalène carbinol-2, décrit à l'exemple XXII, on ajoute 220mg (1,03mmole) de chlorochromate de pyridinium et agité 40mn à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et chromatographié sur silice 60 dans un mélange éluant acide acétique/dioxanne/toluène 2/8/90. Après évaporation, le solide isolé est

20 recristallisé dans l'hexane contenant une trace d'acétone. On obtient ainsi, après séchage, 70mg de cristaux blancs de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 formyl-2 naphthalène dont le point de fusion est de 151°C.

25 Le spectre RMN¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

EXEMPLES DE COMPOSITIONS

A. VOIE ORALE

Exemple I - Comprimé de 0,2g

30	- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque (Exemple II).....	0,005g
	- Amidon.....	0,114g
	- Phosphate bicalcique.....	0,020g
	- Silice.....	0,020g

35

-33-

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

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité du composé selon l'exemple VII.

Exemple 2 - Suspension buvable en ampoules 5ml

- N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzamide (Exemple III).....	0,001g
- Glycérine.....	0,500g
10 - Sorbitol à 70%.....	0,500g
- Saccharinate de sodium.....	0,010g
- Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040g
- Arôme.....	qs
- Eau purifiée q.s.p.....	5,000ml

15 Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité du composé selon l'exemple VI.

B. VOIE TOPIQUE

Exemple 3 - Onguent

20 - Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque (Exemple V).....	0,020g
- Myristate d'isopropyle.....	81,700g
- Huile de vaseline fluide.....	9,100g
25 - Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination de "Aérosil 200".....	9,180g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par 0,005g du composé selon l'exemple II.

Exemple 4 - Crème anti-séborrhéique

30 - Stéarate de polyoxyéthylène (40moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la Société "Atlas".....	4,00g
- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la	

35

-34-

	Société "Atlas".....	1,8g
	- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,2g
5	- Propylèneglycol.....	10,0g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
	- Alcool céto-stéarylique.....	6,2g
	- Conservateurs.....	qs
10	- Perhydrosqualène.....	18g
	- Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "Dynamit Nobel".....	4,0g
	- S-carboxyméthyl cystéine.....	3,0g
15	- Triéthanolamine 99%.....	2,5g
	- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque (Exemple II).....	0,10g
	- Eau qsp.....	100g

Dans cet exemple le composé actif selon l'exemple II peut
20 être remplacé par la même quantité de l'acide / (diméthyl-4,4 dihydro-3,4
benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl-7-6 naphtalène carboxylique-2 (exemple XV).

Exemple 5 - Crème anti-séborrhéique

	- Stéarate de polyoxyéthylène (40moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la Société "Atlas".....	4,0g
25	- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous le nom de "Tween 20" par la Société "Atlas".....	1,8g
30	- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,2g
	- Propylèneglycol.....	10,0g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,01g

35

-35-

	- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
	- Alcool céto-stéarylique.....	6,2g
	- Conservateurs.....	qsp
	- Perhydrosqualène.....	18,0g
5	- Mélange de triglycérides caprylique - caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "Dynamit Nobel".....	4,0g
	- Amino-5 carboxy-5 thia-3 pentanoate de benzylthio-2 éthylammonium.....	3,0g
10	- N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopy- rannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2 (Exemple VIII).....	0,1g
	- Eau qsp.....	100g
	<u>Exemple 6 - Lotion pour les cheveux</u>	
15	- Propylèneglycol.....	20,0g
	- Ethanol.....	34,87g
	- Polyéthylèneglycol de masse moléculaire 400.....	40,0g
	- Eau.....	4,0g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
20	- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
	- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 (Exemple XII)	0,010g
	- Minoxidil.....	1,0g
25		
30		

Exemple 7 - Gel anti-acné

	- Acide trans / (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl-4 α - méthyl cinnamique (Exemple XIV).....	0,20g
5	- Alcool isopropylique.....	40,0g
	- Polymère de l'acide acrylique vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société "GOODRICH CHEMICAL CO".....	1,0g
	- Triéthanolamine 99%.....	0,6g
10	- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
	- Tioxolone.....	0,5g
	- Propylèneglycol.....	8,0g
	- Eau purifiée qsp.....	100g

15 Exemple 8 - Gel anti-acné

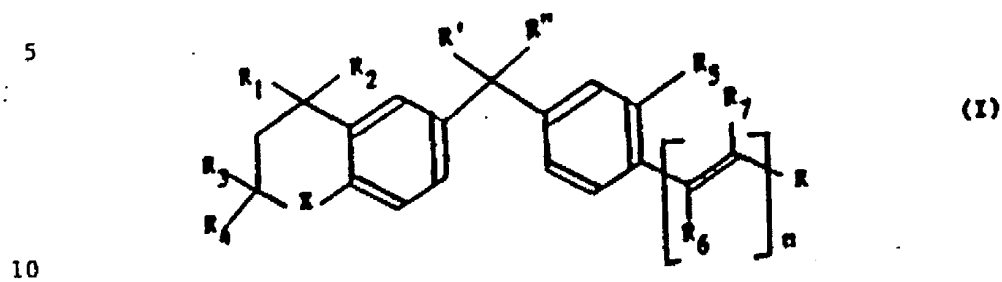
	- (Diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)-1 (carboxy-6 naphtyl-2)-1 méthane.....	0,05g.
	- Hydroxypropylcellulose vendue sous la dénomination de "KLUCEL HF" par la Société HERCULES.....	2,00g
20	- Eau/éthanol (20:80) qsp.....	100,00g

25

30

REVENDEICATIONS

1. Composés benzopyrannyl et benzothiopyrannyl aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

n est 0 ou 1

X représente $-O-$, $\begin{matrix} -S- \\ \downarrow \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} -S- \\ \swarrow \searrow \\ O \quad O \end{matrix}$ ou $-S-$

15

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical NH_2 , R'' représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

20

ou R' et R'' pris ensemble forment un radical OXO (=O), méthano (=CH₂), ou hydroxy-imino (=N-OH).

R représente $-CH_2OH$ ou le radical $-COR_8$;

R₈ représentant un atome d'hydrogène, le radical $-OR_9$ ou

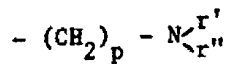
25



R₉ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), ou un reste d'un sucre ou encore le radical :

30

35

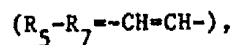


p étant 1, 2 ou 3

r' et r'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome ou un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment un hétérocycle,

R₁, R₂, R₃, et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₅, R₆ et R₇ représentent un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou lorsque n = 1, R₅ et R₇ pris ensemble peuvent former avec le noyau benzénique un cycle naphthalénique



et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères géométriques et optiques.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que lorsque les composés de formule (I) se présentent sous forme de sels il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique ou encore d'un acide organique ou minéral.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle inférieur a de 1 à 6 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertiobutyle.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle de 2 à 6 atomes de carbone est un radical hydroxy-2-éthyle, hydroxy-2-propyle ou hydroxy-2-éthoxyéthyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est un radical dihydroxy-2,3-propyle, dihydroxy-1,3-propyle ou le reste de pentaérythritol.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué

par un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un radical alkyle inférieur, $-CF_3$ ou $-COOH$.

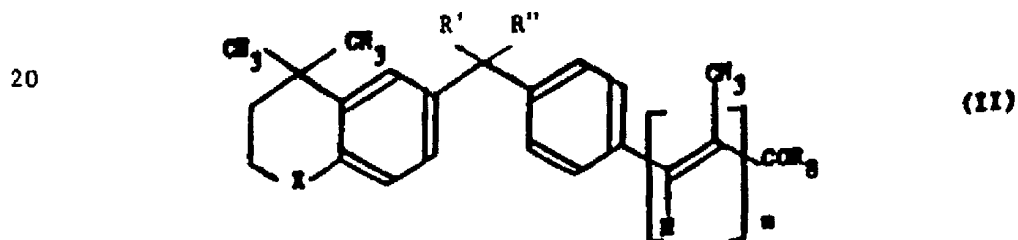
7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'acide aminé est un reste dérivant de l' α ou β -alanine ou de la méthionine.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre est un reste dérivant du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre aminé est un reste dérivant de glucosamine, de galactosamine ou de mannosamine.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle pris dans le groupe constitué par un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante :



dans laquelle :

25 n est 0 ou 1

X est $-O-$, $-S-$ ou $-S-$
 $\quad\quad\quad \swarrow \searrow$
 $\quad\quad\quad O \quad O$

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un radical hydroxyle et, R'' représente un atome d'hydrogène,

30 et R_8 représente $-OR_9$ ou $-N \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$

R_9 représentant un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

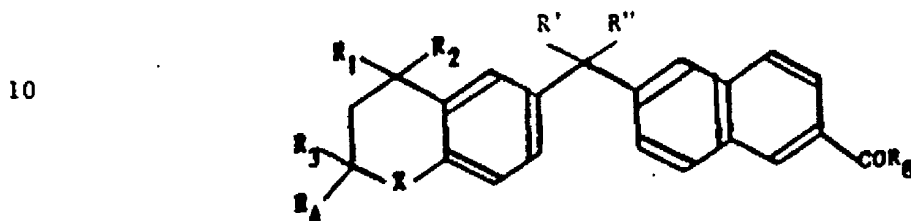
35

-40-

r' représentant un atome d'hydrogène,
et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical
mono ou polyhydroxyalkyle.

12. Composés selon la revendication 11, caractérisés par le
5 fait que dans la formule (II) $n=1$.

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



dans laquelle :

15 X représente $-O-$ ou $-S-$

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R'
représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle et R''
représente un atome d'hydrogène,

20 R_1 et R_2 , identiques, représentent (i) un radical méthyle et
dans ce cas R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou (ii)
un atome d'hydrogène, et dans ce cas R_3 et R_4 représentent un
radical méthyle,

R_9 représente un atome d'hydrogène, le radical $-OR_9$ ou $-N\begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$

25 R_9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
inférieur,

r' représentant un atome d'hydrogène,
et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical
mono ou polyhydroxyalkyle.

30 14. Composés selon la revendication 13, caractérisés par le
fait que dans la formule (III) R_1 et R_2 , identiques, représentent un
radical méthyle et R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène.

35

15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par :

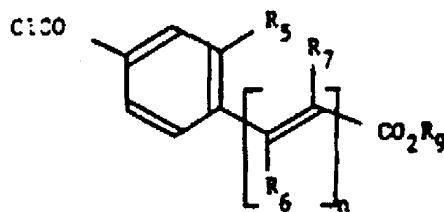
- 5 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzamide,
- 10 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 dioxyde-1,1 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- 15 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- 20 - le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- le (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- 25 - l'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- 30 - le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)

35

- hydroxyméthyl-6 naphtalène carbinol-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
carbonyl-6 formyl-2 naphtalène,
 - le trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
5 carbonyl-4 α méthyl cinnamate d'éthyle,
 - l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
carbonyl-4 α méthyl cinnamique.
 - le N-éthyl trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
carbonyl-4 α méthyl cinnamide.
 - 10 - le trans $\overline{\overline{}}$ (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
hydroxyméthyl-4 α méthyl cinnamate d'éthyle,
 - l'acide trans $\overline{\overline{}}$ (diméthyl-4,4 dihydro-3,4
benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl-4 α méthyl cinnamique.
 - l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
15 carbonyl-4 α méthyl cinnamique,
 - l'acide $\overline{\overline{}}$ (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)
hydroxyméthyl-7-6 naphtalène carboxylique-2,
 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle,
 - 20 - l'acide $\overline{\overline{}}$ (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6)
hydroxyméthyl-7-4 benzoïque, et
 - le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6)-1 (carboxy-6
naphtyl-2)-1 méthane.

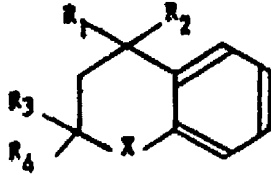
25 16. Procédé de préparation des composés selon l'une
quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait qu'il
consiste à faire réagir en milieu solvant organique dans les conditions
de la réaction de Friedel-Crafts un halogénure tel qu'un chlorure d'acide
de formule :

30



35

sur un chromanne ou thiochromanne éventuellement substitué(s) de formule :



dans lesquelles :

10 X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, R₉ étant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, et

n = 0 ou n = 1 et dans ce dernier cas R₅ et R₇ pris ensemble forment avec le noyau benzénique un cycle naphthalénique

15 (R₅ et R₇ = -CH=CH-),

que l'on procède, si nécessaire, à la saponification du céto-ester obtenu en céto-acide correspondant et à la transformation subséquente dudit céto-acide en amide correspondant par action d'une amine de formule : $\text{HN} \begin{matrix} \text{r}' \\ \text{r}'' \end{matrix}$ dans laquelle

20 r' et r'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, ou à la transformation subséquente dudit céto-acide en hydroxy-acide ou diol et à l'oxydation éventuelle du diol en céto-aldéhyde correspondant.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réaction de Friedel-Crafts est conduite en présence de chlorure
25 d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.

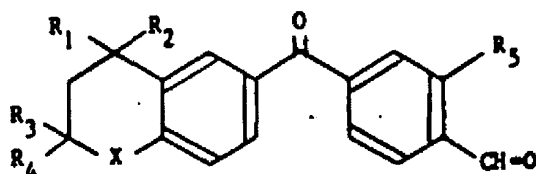
18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la préparation de l'amide est effectuée en présence de N,N'-carbonyl diimidazole.

30 19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réduction du céto-acide en hydroxy-acide correspondant est effectuée en présence de borohydrure de sodium dans le THF.

20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que le céto-aldéhyde est obtenu par oxydation du diol à l'aide de chlorochromate de pyridinium, ledit diol correspondant résultant d'une réaction de réduction du céto-acide en présence d'hydrure de lithium aluminium.

21. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle $n=1$ et $R_5-R_7 \neq -CH=CH-$, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un céto-aldéhyde tel qu'obtenu aux revendications 16 et 20 et ayant la formule suivante :

10

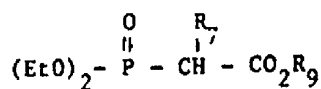


15

dans laquelle :

R_1 à R_5 et X ont les mêmes significations qu'à la revendication 1, avec un phosphono acétate de formule :

20

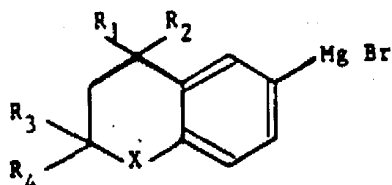


dans laquelle :

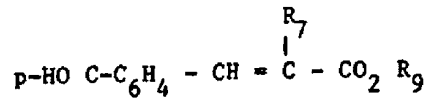
R_7 a la même signification qu'à la revendication 1 et R_9 est un radical alkyle, en présence d'hydrure de sodium dans le THF et que l'on soumet le céto-ester insaturé obtenu aux conditions conventionnelles de réaction permettant d'accéder aux différentes significations des radicaux de la formule (I) selon la revendication 1.

22. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle $n=1$, $R_5 - R_7 \neq -CH=CH-$, $R' = \text{OH}$ et $R'' = \text{H}$, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un organomagnésien de formule :

35



sur un formyl-4 cinnamate d'alkyle de formule :



5 dans lesquelles

X, R₁ à R₄ et R₇ ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et R₉ est un radical alkyle,

et que l'on soumet l'hydroxy-ester insaturé obtenu aux conditions conventionnelles de réaction permettant d'accéder aux
10 différentes significations des radicaux de formule (I) selon la revendication 1.

23. Médicament, caractérisé par le fait qu'il est un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

24. Médicament selon la revendication 23, caractérisé par le
15 fait qu'il est administré à une dose journalière d'environ 0,01µg/Kg à 1mg/Kg de poids corporel.

25. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de
20 formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application topique ou oculaire et contient de 0,0001 à 5% en poids d'un composé de formule (I) et de préférence de 0,001 à 1% en poids.

27. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

28. Composition cosmétique selon la revendication 27, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une
30 concentration comprise entre 0,0001 et 2% et de préférence entre 0,001 et 1% en poids.

35



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8700240
BO 184

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, 1986, page 696, résumé no. 129843x, Columbus, Ohio, US; V. DAUKSAS et al.: "Synthesis and antiinflammatory activity of 6-acyl substituted benzo-1,4-dioxanes and chromans", & KHIM.-FARM. ZH. 1985, 19(9), 1069-71 * En entier *	1,11,16 ,17,23	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) C 07 D 311/58 C 07 D 335/06
A	GB-A-2 119 801 (HOFFMANN LA ROCHE) * Pages 1-3,7 *	1,23	
A	EP-A-0 130 795 (PFIZER) * Pages 1,2,14,15; revendications *	1,11,16 ,23	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10-02-1988		FRANCOIS J. C. L.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8700240
BO 184

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 22/03/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A- 2119801	23-11-83	FR-A, B 2526795	18-11-83
		DE-A- 3316932	17-11-83
		SE-A- 8302693	13-11-83
		BE-A- 896705	10-11-83
		NL-A- 8301661	01-12-83
		JP-A- 58206567	01-12-83
		AU-A- 1435683	17-11-83
		LU-A- 84802	13-06-84
		CH-B- 651034	30-08-85
		AU-B- 556823	20-11-86
EP-A- 0130795	09-01-85	JP-A- 60036461	25-02-85