

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11 N° de publication :

2 863 613

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national :

03 14670

51 Int Cl<sup>7</sup> : C 07 F 5/02, C 07 C 401/00

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 15.12.03.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 17.06.05 Bulletin 05/24.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif — FR.

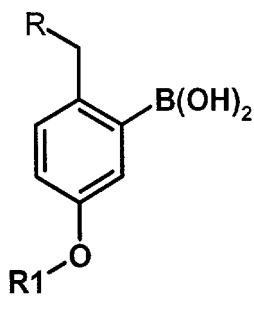
72 Inventeur(s) : MARTY CHRISTINE, MULLER FRANCK et PASCAL JEAN CLAUDE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : L'OREAL.

54 NOUVEAUX DERIVES D'ACIDES PHENYL-BORONIQUE ET LEURS PROCEDES DE PREPARATION.

57 La présente invention concerne de nouveaux dérivés disubstitués de l'acide phényl-boronique de formule générale (I):

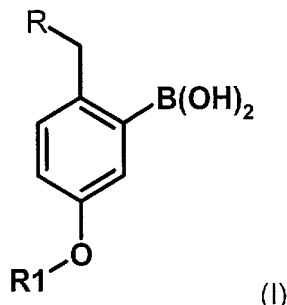


leurs procédés de préparation et leur utilisation en tant qu'intermédiaires de synthèse.

FR 2 863 613 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés disubstitués de l'acide phényl-boronique de formule générale (I) :



5

dans laquelle

- R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ;
- R1 représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones, un groupement aralkyle, tel que benzyle, un groupement tetrahydropyranyle, un groupement  $R_3-Si(R_2)_2$  ;
- dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont simultanément ou indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbones ou un radical aryle pour former des groupements tels que : ter-butyl-dimethylsilanyle, di-ter-butylsilanyle, ter-butyl-diphenylsilanyle, dimethylhexyl-silanyle, di-ter-butylmethyl-silanyle, dimethyl-ter-hexyl-silanyle, ter-butyl-diethylsilanyle

15

leurs procédés de préparation et leur utilisation en tant qu'intermédiaires de synthèse.

Les dérivés de l'acide phényl boronique de formule générale (I) peuvent être utilisées dans de réactions de couplage de type Suzuki et sont des intermédiaires importants dans la synthèse d'analogues non stéroïdiens de la Vitamine D3.

20

Un exemple de couplage a été décrit par la demanderesse dans la demande de brevet WO03/050067. Dans ce brevet, les dérivés de l'acide 2-alkyl-5-hydroxy-boronique sont préparés en 6 étapes à partir de 4-alkyl-nitro-benzène. La première étape est une réaction de bromuration par la 1,3-dibromo-5,5-diméthyl hydantoïne dans le dichlorométhane en présence d'acide trifluorométhanesulfonique. La deuxième étape est la réduction du groupement nitro en amine. Cette réaction est effectuée dans un mélange éthanol / acide acétique / eau à 70°C auquel on ajoute du fer par portions en large excès. Cette réaction est très difficile à conduire à plus grande échelle du fait de la dilution importante et de l'élimination des sels de fer générés lors de la mise en œuvre. On effectue ensuite une

30

réaction de diazotation sur la fonction amine en présence de nitrite de sodium dans un mélange eau plus acide sulfurique. Le sel de diazonium ainsi obtenu est ensuite transformé en groupement hydroxy par chauffage au reflux dans un mélange eau / acide sulfurique. Le rendement de cette réaction est faible et de plus le produit doit être purifié

5 par chromatographie sur gel de silice.

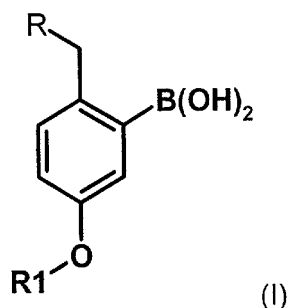
La protection de la fonction hydroxy est effectuée par réaction du chloro-méthyl-méthyl ether en présence d'hydrure de sodium. Cependant, le chloro-méthyl-méthyl ether utilisé dans cette réaction est un produit toxique et cancérigène qui ne peut être utilisé à l'échelle industrielle.

10

Dans la présente invention, la demanderesse a réalisé la synthèse de nouveaux dérivés d'acides phényl-boronique et mis au point un nouveau procédé d'obtention permettant de remédier aux problèmes exposés ci-dessus. La purification des produits intermédiaires obtenus est généralement effectuée par distillation ou cristallisation.

15

La présente invention concerne donc de nouveaux dérivés disubstitués de l'acide phényl-boronique de formule générale (I) :



20

dans laquelle :

- R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ;
- R1 représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones, un groupement aralkyle, tel que benzyle, un groupement tetrahydropyranyle, un
- 25 groupement  $R_3-Si(R_2)_2$  ;
- $R_2$  et  $R_3$  sont simultanément ou indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle pour former des groupements tels que : ter-butyl-dimethylsilanyle, di-ter-butylsilanyle, ter-butyl-diphenyl-silanyle, dimethylhexyl-silanyle, di-ter-butylmethyl-silanyle, dimethyl-ter-hexyl-silanyle, ter-butyl-diethylsilanyle.

30

Selon la présente invention, par radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend un radical contenant 1 à 4 atomes de carbone, saturé ou insaturé, linéaire ou cyclique, éventuellement ramifié, pouvant être interrompu par un hétéroatome, et de préférence, les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone sont les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, cyclopropyle, butyle ou tertiobutyle.

Par radical aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone un hydroxyle, un radical alkoxy ayant de 1 à 3 atomes de carbone, une fonction nitro.

Selon la présente invention, par radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend un radical contenant 1 à 6 atomes de carbone, hydrogéné ou fluoré, saturé ou insaturé, linéaire ou cyclique, éventuellement ramifié, pouvant être interrompu par un hétéroatome, et de préférence les radicaux alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone sont les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, hexyle, ou cyclohexyle.

Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 3 atomes de carbone, une fonction nitro.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, ou de brome.

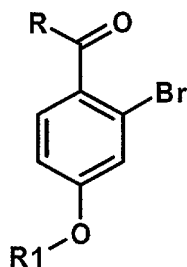
Par radical alkoxy ayant de 1 à 3 atomes de carbone, on entend un radical méthoxy, éthoxy, isopropyloxy.

L'invention concerne également le procédé de synthèse de ces nouveaux dérivés d'acides phényl-boronique, dont les schémas généraux sont décrits ci-dessous.

En effet, selon l'invention, les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones ou un groupement aralkyle, sont préparés selon le schéma de la **figure 1** :

a) La première étape est une réaction de Friedel et Craft d'un chlorure d'acide acétique, propionique ou butanoïque sur le 3-bromo-anisole ou un dérivé 3-bromo-

alkoxy-benzène en présence de chlorure d'aluminium selon un procédé similaire à celui décrit par TAKANO,D ;FUKUNAGA,Y ;DOE,M et YOSHIHARA,K dans Journal of Heterocyclic Chemistry (1997,34(4), 1111-1114) pour obtenir les composés intermédiaires de structure générale (1) ;

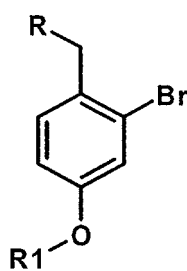


(1)

5

b) La fonction cétone est ensuite réduite par action du cyano-borohydrate de sodium en présence de 2-3 équivalents de trifluorure de bore étherate (SRIKRISHNA,A et coll. Synlet, 1995, (1), 93-94) ou par action de triéthylsilane et de trifluorure de bore étherate dans le dichlorométhane (FRY,J et coll. Organic Synthèse 1981, 60, 108) pour donner les composés de formule générale (2) ;

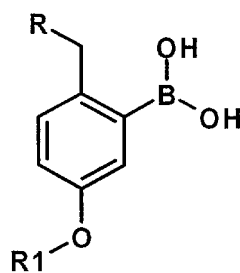
10



(2)

c) Ces composés de formule générale (2) peuvent être transformés en leurs acides phényl-boroniques correspondants (3) par action du n-butyl lithium et de triméthyl ou tri-propyl borate à basse température, ou par d'autres techniques connues de l'homme de l'art.

15

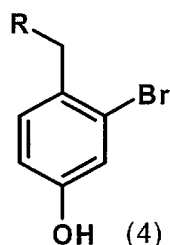


(3)

Les composés de formule (1) dans laquelle R1 représente un groupement tetrahydropyranyle ou un groupement  $R_3-Si(R_2)_2$  sont préparés selon le schéma général de la figure 2.

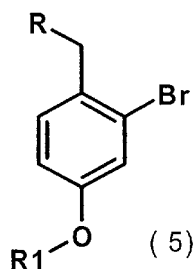
5 Les composés de formule générale (2) sont obtenus selon les étapes a) et b) du schéma précédent, puis :

c) L'étape suivante est une étape de dé-alkylation de ces composés (2) par chauffage en présence de chlorhydrate ou de bromhydrate de pyridine  
 10 (Boltze, K.H ; Dell, H.D. ; Angew Chem, 1966, 78, 389) en milieu acide acétique/acide bromhydrique (Braun, M. ; Angew Chem, Int Ed Engl, 1978, 17, 945) ou en milieu acide acétique/acide iodhydrique (Mahalingham, S. et all. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, (25), 7760). Cette réaction de dé-alkylation pouvant également être effectuée en présence de tribromure ou de de trichlorure de bore dans le  
 15 dichlorométhane (Cram, D et all. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106 (23), 7150), en présence de chlorure d'aluminium (Watanabe, M. J. Org. Chem. 1984, 49 (5), 742) ou dans un mélange hydrure de sodium/thioéthane dans le diméthylformamide (Dari, A. et all. J. Heterocycles 1992, 34(9), 1737-1748) pour donner les phénols de formule générale (4) ;



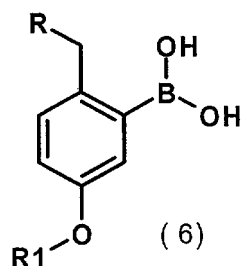
20

d) Par réaction avec du chlorure de triméthyl-silylane ou de chlorure de t-butyl-diméthylsilane ou un dérivé  $R_3-Si(R_2)_2-Cl$  en présence de bases, on obtient les composés de formule générale (5). Les composés pour lequel R1 est un groupement tetrahydropyranyl sont obtenus par réaction du dihydropyrane en présence d'un  
 25 catalyseur, tel l'acide paratoluènesulfonique ou le pyridium p-toluène sulfonate ;



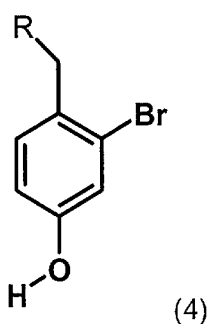
e) D'une manière analogue à celle décrite précédemment dans l'étape c) de la figure 1, par réaction du n-butyl lithium et de trialkylborate, réaction connue de l'homme de l'art, on obtient les acides phényl-boroniques de formule générale (I), désignés composés (6).

5



La présente invention concerne également un nouveau procédé de préparation des composés connus de formule (4) suivante :

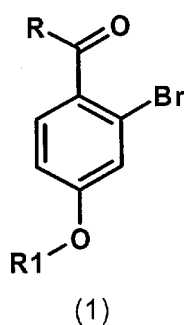
10



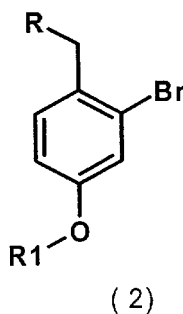
dans laquelle R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone selon le schéma de la **figure 3**.

15 Le procédé d'obtention de ces composés (4) selon l'invention comprend donc les étapes suivantes :

a) La première étape est une réaction de Friedel et Craft d'un chlorure d'acide acétique, propionique ou butanoïque sur le 3-bromo-anisole ou un dérivé 3-bromo-alkoxy-benzène en présence de chlorure d'aluminium selon un procédé similaire à  
20 celui décrit par TAKANO,D ; FUKUNAGA,Y ; DOE,M et YOSHIHARA,K dans Journal of Heterocyclic Chemistry (1997,34(4), 1111-1114) pour obtenir les composés intermédiaires de structure générale (1) ;



5 b) La fonction cétone est ensuite réduite par action du cyano-borohydrate de sodium en présence de 2-3 équivalents de trifluorure de bore étherate (SRIKRISHNA, A et coll. Synlet, 1995, (1), 93-94) ou par action de triéthylsilane et de trifluorure de bore étherate dans le dichlorométhane (FRY, J et coll. Organic Synthèse 1981, 60, 108) pour donner les composés de formule générale (2) ;



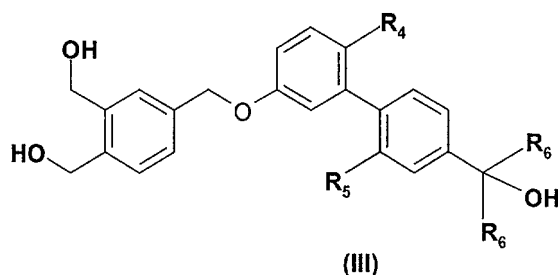
10 c) L'étape suivante est une étape de dé-alkylation de ces composés (2) par chauffage en présence de chlorhydrate ou de bromhydrate de pyridine (Boltze, K.H ; Dell, H.D. ; Angew Chem, 1966, 78, 389), en milieu acide acétique/acide bromhydrique (Braun, M. ; Angew Chem, Int Ed Engl, 1978, 17, 945) ou en milieu acide acétique/acide iodhydrique (Mahalingham, S. et all. J.Am.Chem.Soc. 15 1985, 107, (25), 7760). Cette réaction de dé-alkylation pouvant également être effectuée en présence de tribromure ou de de trichlorure de bore dans le dichlorométhane (Cram, D et all. J.Am.Chem.Soc. 1984, 106 (23), 7150), en présence de chlorure d'aluminium (Watanabe, M. J.Org.Chem. 1984, 49 (5), 742) ou dans un mélange hydrure de sodium /thioéthane dans le diméthylformamide (Dari, A. 20 et all. J.Heterocycles 1992, 34(9), 1737-1748) pour donner les phénols de formule générale (4).

La présente invention concerne également l'utilisation des dérivés disubstitués de l'acide phényl boronique de formule (I) selon l'invention comme intermédiaire de synthèse.



Préférentiellement, les composés selon l'invention sont utilisés comme intermédiaire de synthèse pour la préparation de dérivés non stéroïdiens de vitamine D.

- 5 Plus préférentiellement, les composés les dérivés non stéroïdiens de vitamine D sont des composés de formule (III) :



dans laquelle :

- R<sub>4</sub> représente un radical méthyle ou un radical éthyle,
- 10 - R<sub>5</sub> représente un radical éthyle, un radical propyle ou un radical isopropyle,
- R<sub>6</sub> représente un radical éthyle ou un radical trifluorométhyle.

15 Dans le cas préféré selon l'invention, les dérivés composés de formule (I) selon l'invention interviennent donc dans la synthèse des dérivés de formule (III) selon l'un des deux schémas des **figures 4 et 5** :

20 Selon l'invention, les composés de formule (III) sont préparés de préférence à partir des composés (10) et (14), obtenus respectivement selon les schémas réactionnels des figures 4 et 5 et tel que décrit dans la demande de brevet WO03/050067. Les composés (10) et (14) peuvent être obtenus à partir des composés dérivés de l'acide phényl boronique de formule (I) selon l'invention. Une première réaction est une réaction de couplage de type Suzuki entre les dérivés selon l'invention et les dérivés trifluorométhane sulfonate (7) et (11) en présence d'un catalyseur tel le tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On obtient respectivement les dérivés (10) et (14) par réaction de couplage des dérivés (8) et (12) obtenus à l'étape précédente avec les dérivés bromé (15), en présence de carbonate de potassium dans la méthyléthylcétone.

25

L'invention concerne donc également le procédé de synthèse d'analogues non stéroïdiens de la vitamine D<sub>3</sub>, caractérisé en ce qu'au moins une étape utilise les composés de formule (I) selon l'invention.

30

**EXEMPLES**

- 5 A titre d'exemple, sans aucun caractère limitatif, on trouvera ci-dessous une description du procédé permettant la préparation des acides phényl-boroniques.

10 **Exemple 1 : Préparation de l'acide 2-éthyl-5-(tetrahydropyranil-oxy)-phényl-boronique**

1) **1-(2-bromo-4-méthoxy-phényl)-éthanone :**

Dans un réacteur et sous azote, on charge 500g (3.75 moles) de chlorure d'aluminium et 3 litres de chlorure de méthylène. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 560g (2.99moles) de 3-bromo-anisole sont additionnés goutte à goutte en maintenant la température inférieure à 5°C. A la fin de l'addition, on ajoute goutte à goutte 224 ml (3.15 moles) de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 1 heure puis hydrolysé lentement sur 4l d'eau refroidie à 2-3°C. Après décantation, la phase organique est traitée avec 2l d'eau contenant 2% de triéthylamine puis lavée avec 1l d'eau. Après évaporation du solvant, on obtient 685 g (100%) de produit sous forme d'une huile. On obtient après distillation (Eb :150-153°C, 10 mbar), 547g (80%) de 1-(2-bromo-4-méthoxy-phenyl)-éthanone.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2.64(s,3H),3.86(S,3H),6.89(dd,1H, J1=2.3Hz,J2=8.65Hz), 7.17(d,1H J=2.3hz),7.6(d,1H,J=8.65Hz).

25

2) **2-bromo-1-éthyl-4-méthoxy-benzene :**

Dans un réacteur, on place 547g (2.38 moles) de 1-(2-bromo-4-méthoxy-phenyl)-éthanone dans 5.5 l de dichlorométhane. En maintenant la température à 15-20°C, on coule lentement 600 ml (4.76 moles, 2 eq.) de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> puis 1145 ml (7.18 moles, 3 eq.) de triéthylsilane. Après 8 heures sous agitation à température ambiante, on ajoute 5.5 L d'eau. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 3L d'eau puis concentrée sous vide réduit pour donner 580g d'une huile jaune qui est distillée sous 10mbars à 108-110°C. On obtient 406g (79%) d'une huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1.19 (t, 3H), 2.71(q, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.82( dd, 1H,J1=2.6Hz, J2=8.45Hz), 7.1 ( d,1H J=2.6Hz), 7.14(d,1H,J=8.45 Hz).

35

**3) 3-bromo-4-éthyl-phénol :**

Dans un réacteur, on place 406 g (1.89 moles) de 2-bromo-1-éthyl-4-méthoxy-benzène et 1090g (9.45 moles, 5 eq.) de chlorhydrate de pyridine. Le mélange est chauffé à 160-170°C pendant 5 heures. On laisse le milieu revenir à 80°C puis on ajoute 2l d'eau. Le milieu réactionnel est extrait par 2l d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 500ml d'eau puis concentrée sous vide pour obtenir 380g d'une huile qui est distillée à 63-64°C sous 0.02 mbars.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) : 1.10 (t, 3H), 2.58 (q, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

10

**4) 1-bromo-2-éthyl-5-(tétrahydro-pyran-yl-oxy)-benzène**

Dans un réacteur, on place 59.5g (0.296 mole) de 3-bromo-4-éthyl-phénol dans 150 ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite 31 ml (0.340 mole) de 3,4-dihydro-2H-pyran puis 0.5g (0.002 mole) de pyridinium p-toluène sulfonate. Après trois heures à température ambiante, le milieu est versé sur 150 ml de soude 1N. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 100ml d'eau puis concentrée sous vide. On obtient 76 g (90%) du 1-bromo-2-éthyl-5-(tétrahydro-pyran-yl-oxy)-benzène sous forme d'une huile.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1.21 (t, 3H), 1.60-1.70 m, 3H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.00(m, 1H), 2.70(q, 2H), 3.6à-3.64(m, 1H), 3.87-3.93(m, 1H), 5.38(m, 1H), 6.96(dd, 1H), J<sub>1</sub>=2.4Hz, J<sub>2</sub>=8.40Hz), 7.14(d, 1H, J=8.40Hz), 7.28(d, 1H, J=2.5Hz).

20

**5) Acide 2-éthyl-5-(tétrahydro-pyran-yl-oxy)-phényl-boronique :**

Dans un réacteur, on place 60g (0.210 mole) de 2-(3-bromo-4-éthyl-phenoxy)-tetrahydro-pyrane dans 600 ml de tétrahydrofurane. La solution est refroidie à -75°C puis on coule 100 ml (0.25 mole) d'une solution 2.5 M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 30mn à -75°C, on ajoute goutte à goutte 28 ml (0.25 mole) de triméthyle borate. Le milieu réactionnel est maintenu à cette température pendant 2 heures. 300 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés lentement. Après retour à température ambiante, le milieu est extrait avec 500ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Après évaporation, le résidu est repris par 250 ml d'heptane, refroidi à 0°C pendant 30 mn puis filtré. On obtient 33g (63%) d'acide 2-éthyl-5-(tétrahydro-pyran-yl-oxy)-phényl-boronique sous forme de cristaux jaunes (Pf = 156°C).

35

**Exemple 2 : Préparation de l'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phényl-boronique**

Dans un réacteur, on place 166.2g (0.772 mole) de 3-bromo-4-éthyl-anisole dans 1500ml de tétrahydrofurane. La solution est refroidie à -78°C et on coule 400 ml (1.2 éq.) d'une solution 2.5 M de n-butyl lithium dans l'hexane. A la fin de l'addition, le milieu est maintenu sous agitation à -78°C pendant 30 minutes, puis on coule 288 ml (1.158 moles, 1.5eq.) de triisopropyl borate. On laisse ensuite le milieu réactionnel revenir à -10°C et on coule 11 d'une solution 1N d'acide chlorhydrique puis 500ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 500ml d'eau puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu est repris dans 500 ml d'heptane. Après filtration et séchage, on obtient 79.5g (57%) d'acide 2-éthyl-5-méthoxy-phényl-boronique sous forme de cristaux blancs qui fondent à 157°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35 ( t, 3H), 3.2 ( q, 2H), 3.85( s, 3H), 7.05 ( m, 1H), 7.25( d,1H), 7.8( d, 1H).

**Exemple 3 : Préparation de l'acide 2-éthyl-5-(t-butyl-diméthylsilyl-oxy)-phényl-boronique****1) 1-bromo-2-éthyl-5-(t-butyl-diméthylsilyl-oxy)-benzène :**

Dans un réacteur, on place 100 g (0.0.496 mole) de 3-bromo-4-éthyl-phénol et 60g (0.496 mole) de 4-diméthylamino-pyridine dans 500ml de dichlorométhane. On refroidit la solution à 0°C puis on ajoute goutte à goutte 82.2g (0.545 mole, 1.1éq.) de chloro-t-butyl-diméthyl-silane en solution dans 100ml de dichlorométhane. A la fin de l'addition, le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. On ajoute 500ml d'eau, la phase organique est décantée, lavée deux fois avec 100ml d'eau puis évaporée sous vide. On obtient 156g (100%) de 1-bromo-2-éthyl-5-(t-butyl-diméthylsilyl-oxy)-benzène sous forme d'une huile jaune qui est engagée sans autre forme de purification dans l'étape suivante.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) : 0.18( s,6H),0.94( s,9H), 1.13( t, 3H, j=7.52Hz), 2.62(q, 2H, J1=1.36Hz, J2=7.52Hz), 6.83(dd, 1H, J1=2.40Hz,J2=8.32Hz), 7.03( d,1H,J1=2.40Hz), 7.22 (d,1H,J=8.32Hz).

**2) acide 2-éthyl-5-(t-butyl-diméthylsilyl-oxy)-phényl-boronique :**

Dans un réacteur, on place 81.7g (0.259 mole) de 1-bromo-2-éthyl-5-(t-butyl-diméthylsilyl-oxy)-benzène dans 800 ml de tétrahydrofurane. La solution est refroidie à -78°C et 124 ml (0.311 mole, 1.2éq.) d'une solution 2.5 M de n-butyl lithium dans l'hexane sont ajoutés

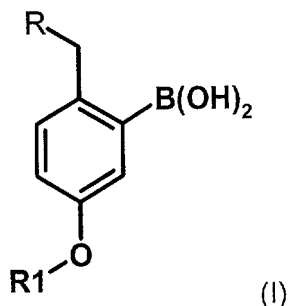
lentement. A la fin de l'addition, en maintenant la température à  $-78^{\circ}\text{C}$  on coule 90 ml (0.388 mole, 1.5 éq.) de triisopropyl borate. On laisse le milieu réactionnel revenir à  $-20^{\circ}\text{C}$  auquel on ajoute 400 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique. Après décantation, la phase organique est évaporée sous vide et le résidu obtenu est repris par 500ml  
5 d'heptane. Après filtration et séchage, on obtient 39.5 g (55%) d'acide 2-éthyl-5-(t-butyl-diméthylsilyl-oxy)-phényl-boronique sous forme d'une huile jaune.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,23 (s ; 6H) ; 1,04 (s ; 9H) ; 1,34 (m ; 3H) ; 3,18 (m ; 3H) ; 6,99 (d x d ; 1H) ; 7,20 (d ; 1H) ; 7,70 (d ; 1H).

### Revendications

1) Composés caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :

5



dans laquelle

- R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ;
- 10 - R1 représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones, un groupement aralkyle, tel que benzyle, un groupement tetrahydropyranyle ou un groupement  $R_3\text{-Si}(R_2)_2$  ;
- $R_2$  et  $R_3$  sont simultanément ou indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle.

15

2) Composés selon la revendication 1, caractérisés en que  $R_2$  et  $R_3$  forment des groupements choisis parmi les groupement ter-butyl-diméthylsilanyle, di-ter-butylsilanyle, ter-butyl-diphényl-silanyle, dimethyl-héxyl-silanyle, di-ter-butyl-méthyl-silanyle, dimethyl-ter-  
 20 hényl-silanyle, ter-butyl-diéthylsilanyle.

3) Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que les radicaux alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou tertibutyle.  
 25

4) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que les radicaux alkyles ayant de 1 à 6 atomes de carbone sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, ou cyclohexyle.  
 30

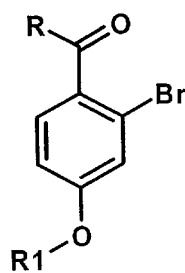
5) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi les radicaux benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitués par au moins un halogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un hydroxyle, un radical alkoxy ayant de 1 à 3 atomes de carbone, une fonction nitro.

6) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que les radicaux aryles sont choisis parmi les radicaux phényle éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 3 atomes de carbone, une fonction nitro.

15

7) Procédé de synthèse des composés selon la revendication 1, avec R1 représentant un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones ou un groupement aralkyle, caractérisé en ce que le procédé comporte les étapes suivantes :

a) Réaction de Friedel et Craft d'un chlorure d'acide acétique, propionique ou butanoïque sur le 3-bromo-anisole ou un dérivé 3-bromo-alkoxy-benzène en présence de chlorure d'aluminium pour obtenir les composés intermédiaires de structure générale (1) ;

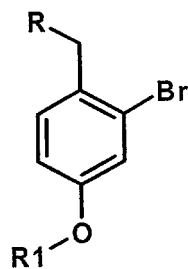


(1)

25

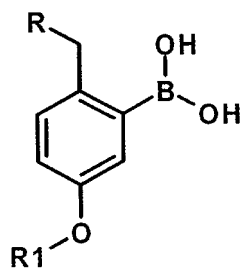
b) Réduction de la fonction cétone du compose (1) par action du cyano-borohydrate de sodium en présence de trifluorure de bore étherate ou par action de triéthylsilane et de trifluorure de bore étherate dans le dichlorométhane pour donner les composés de formule générale (2) ;

30



(2)

- 5 c) Transformation des composés de formule générale (2) en leurs acides phénylboroniques correspondants (3) par action du n-butyl lithium et de triméthyl ou tripropyl borate à basse température.

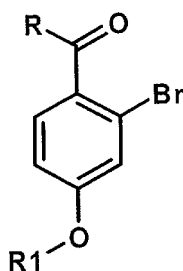


(3)

10

- 8) Procédé de synthèse des composés selon la revendication 1, avec R1 représentant un groupement  $R_3\text{-Si}(R_2)_2$ , caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

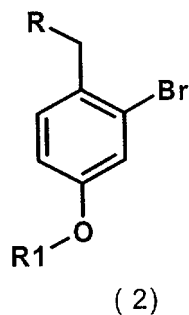
- 15 a. Réaction de Friedel et Craft d'un chlorure d'acide acétique, propionique ou butanoïque sur le 3-bromo-anisole ou un dérivé 3-bromo-alkoxy-benzène en présence de chlorure d'aluminium pour obtenir les composés intermédiaires de structure générale (1) ;



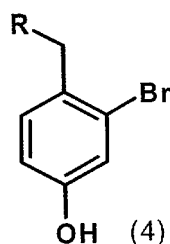
(1)



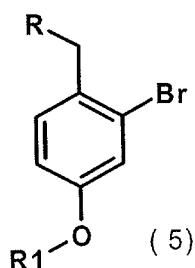
- 5 b. Réduction de la fonction cétone du composé (1) par action du cyano-borohydrate de sodium en présence de trifluorure de bore étherate ou par action de triéthylsilane et de trifluorure de bore étherate dans le dichlorométhane pour donner les composés de formule générale (2) ;



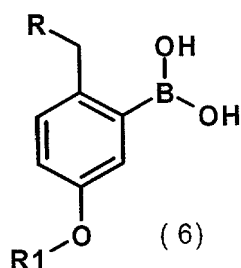
- 10 c. Dé-alkylation des composés de formule générale (2) pour donner les phénols de formule générale (4) ;



- 15 d. Obtention des composés de formule générale (5) par réaction avec du chlorure de triméthyl-silylène ou de chlorure de t-butyl-diméthylsilane ou un dérivé  $R_3-Si(R_2)_2-Cl$  en présence de bases ;

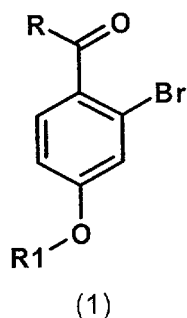


- 20 e. Obtention des acides phényl-boroniques de formule (6) à partir des composés de formule (5) par réaction du n-butyl lithium et de trialkylborate.

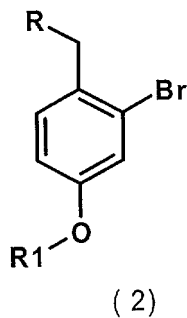


9) Procédé de synthèse des composés selon la revendication 1, avec R1 représentant  
 5 un groupement tetrahydropyranyle, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

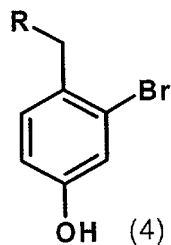
a. Réaction de Friedel et Craft d'un chlorure d'acide acétique, propionique ou  
 butanoïque sur le 3-bromo-anisole ou un dérivé 3-bromo-alkoxy-benzène en  
 présence de chlorure d'aluminium pour obtenir les composés intermédiaires de  
 10 structure générale (1) ;



b. Réduction de la fonction cétone du composé (1) par action du cyano-  
 borohydrate de sodium en présence de trifluorure de bore étherate ou par action de  
 15 triéthylsilane et de trifluorure de bore étherate dans le dichlorométhane pour donner  
 les composés de formule générale (2) ;

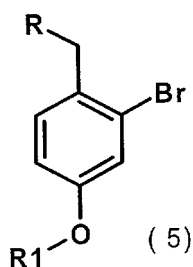


c. Dé-alkylation des composés de formule générale (2) pour donner les phénols de formule générale (4) ;



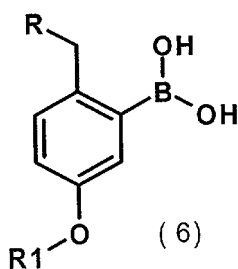
5

d. Obtention des composés de formule générale (5) par réaction avec du dihydropyrane en présence d'un catalyseur choisi parmi l'acide paratoluène sulfonique ou le pyridinium p-toluène sulfonate ;



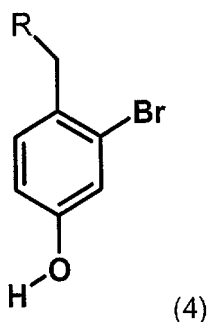
10

e. Obtention des acides phényl-boroniques de formule (6) à partir des composés de formule (5) par réaction du n-butyl lithium et de trialkylborate.



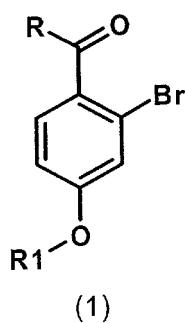
15

10) Procédé de préparation des composés de formule (4) suivante :



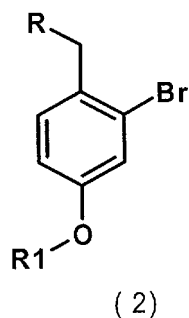
dans laquelle R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

- 5 a) Réaction de Friedel et Craft d'un chlorure d'acide acétique, propionique ou butanoïque sur le 3-bromo-anisole ou un dérivé 3-bromo-alkoxy-benzène en présence de chlorure d'aluminium pour obtenir les composés intermédiaires de structure générale (1) ;

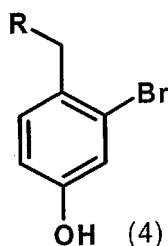


10

- b) Réduction de la fonction cétone du composé (1) par action du cyano-borohydrate de sodium en présence de trifluorure de bore étherate ou par action de triéthylsilane et de trifluorure de bore étherate dans le dichlorométhane pour donner
- 15 les composés de formule générale (2) ;

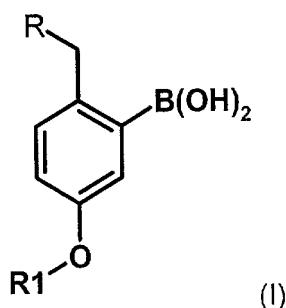


c) Dé-alkylation des composés de formule générale (2) pour donner les composés de formule générale (4).



5

11) Utilisation des composés de formule générale (I) :



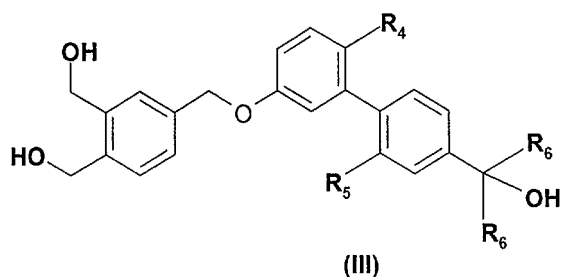
dans laquelle

- 10
- R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ;
  - R1 représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones, un groupement aralkyle, tel que benzyle, un groupement tetrahydropyranyle, un groupement  $R_3\text{-Si}(R_2)_2$  ;
  - $R_2$  et  $R_3$  sont simultanément ou indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle
- 15
- ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle /pour former des groupements tels que : ter-butyl-dimethylsilanyle, di-ter-butylsilanyle, ter-butyl-diphenyl-silanyle, dimethylhexyl-silanyle, di-ter-butylmethyl-silanyle, dimethyl-ter-hexyl-silanyle, ter-butyl-diethylsilanyle

pour la préparation d'analogues non stéroïdiens de vitamine D.

20

12) Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que les analogues non stéroïdiens de vitamine D sont des composés de formule (III) suivante :

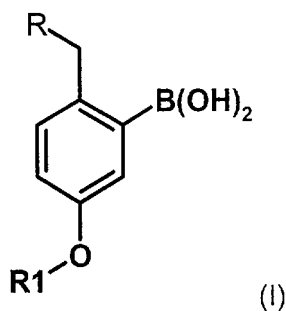


dans laquelle :

- R<sub>4</sub> représente un radical méthyle ou un radical éthyle,
- R<sub>5</sub> représente un radical éthyle, un radical propyle ou un radical isopropyle,
- 5 - R<sub>6</sub> représente un radical éthyle ou un radical trifluorométhyle

10

13) Procédé de synthèse d'analogues non stéroïdiens de la vitamine D<sub>3</sub>, caractérisé en ce qu'au moins une étape utilise les composés à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle

- R représente un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ;
- 15 - R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbones, un groupement aralkyle, tel que benzyle, un groupement tetrahydropyranyle, un groupement R<sub>3</sub>-Si(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ;
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont simultanément ou indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle /pour former des groupements tels que : ter-butyldimethylsilanyle, di-ter-butyilsilanyle, ter-butyl-
- 20 diphenyl-silanyle, dimethylhexyl-silanyle, di-ter-butylmethyl-silanyle, dimethyl-ter-hexyl-silanyle, ter-butyl-diethylsilanyle.

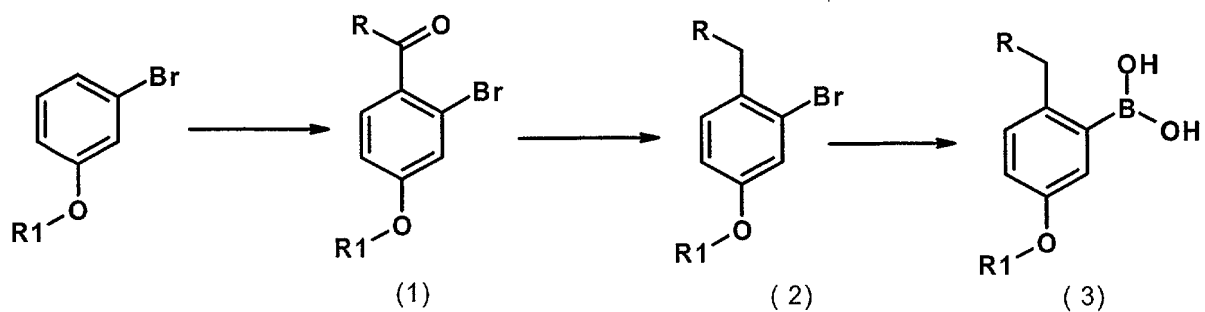


Figure 1

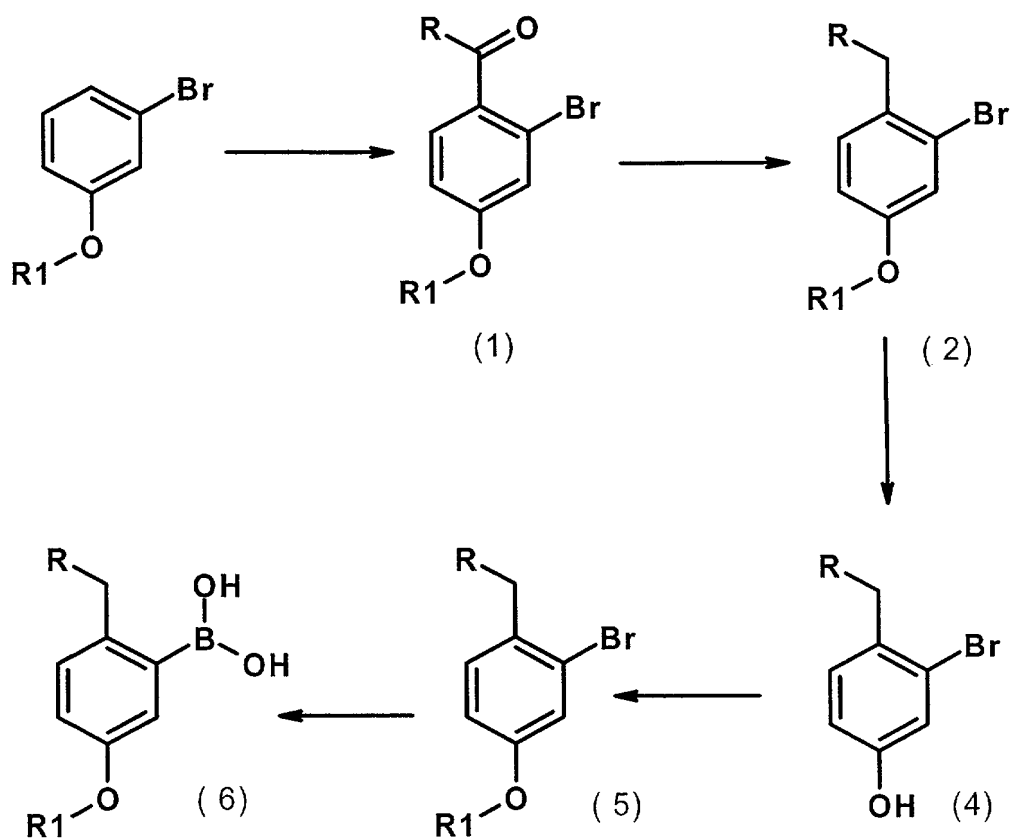


Figure 2

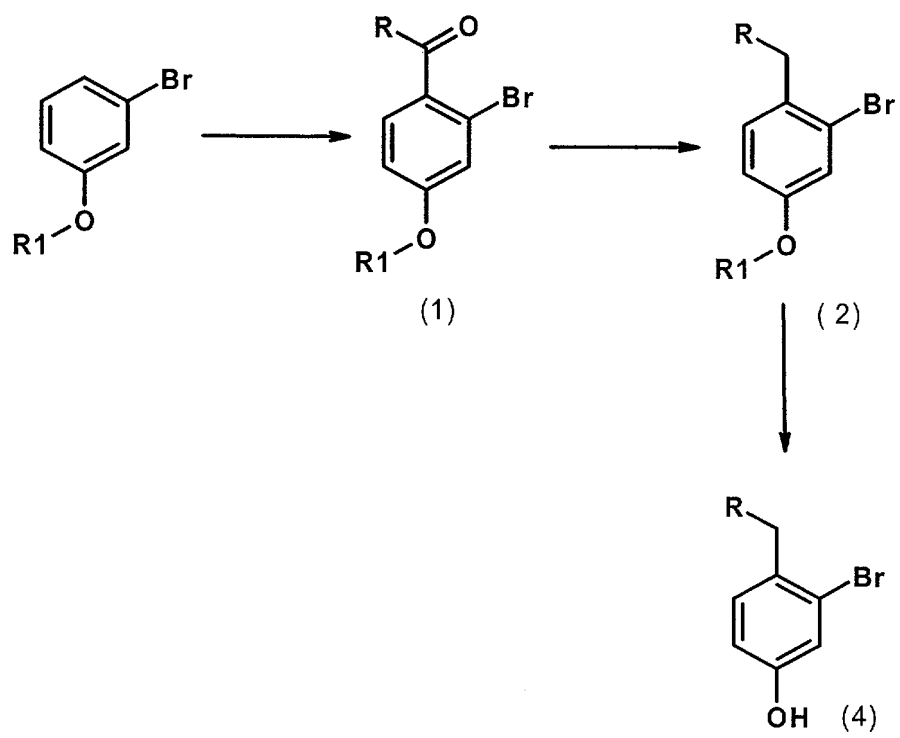


Figure 3



3/4

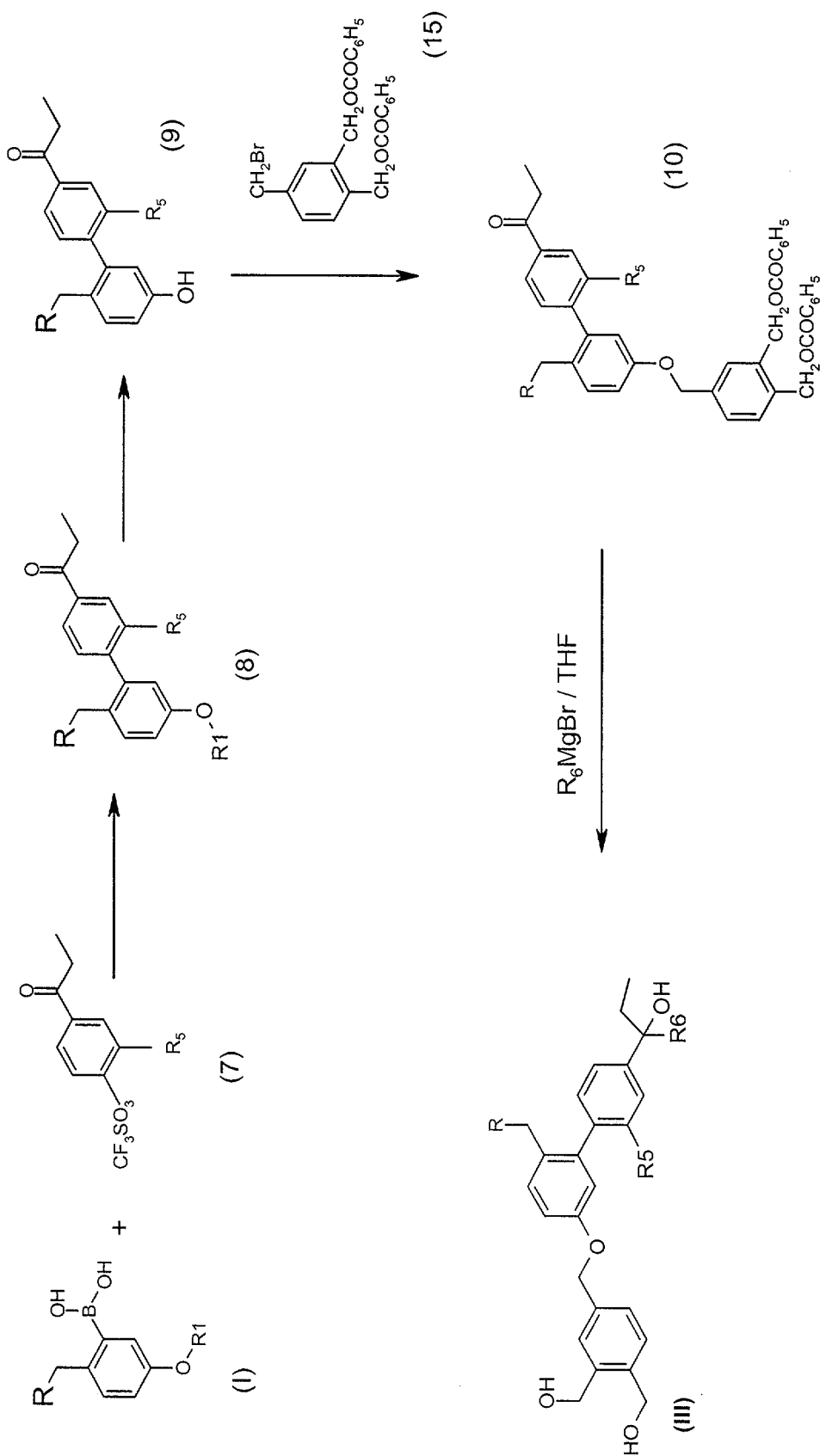


Figure 4

4/4

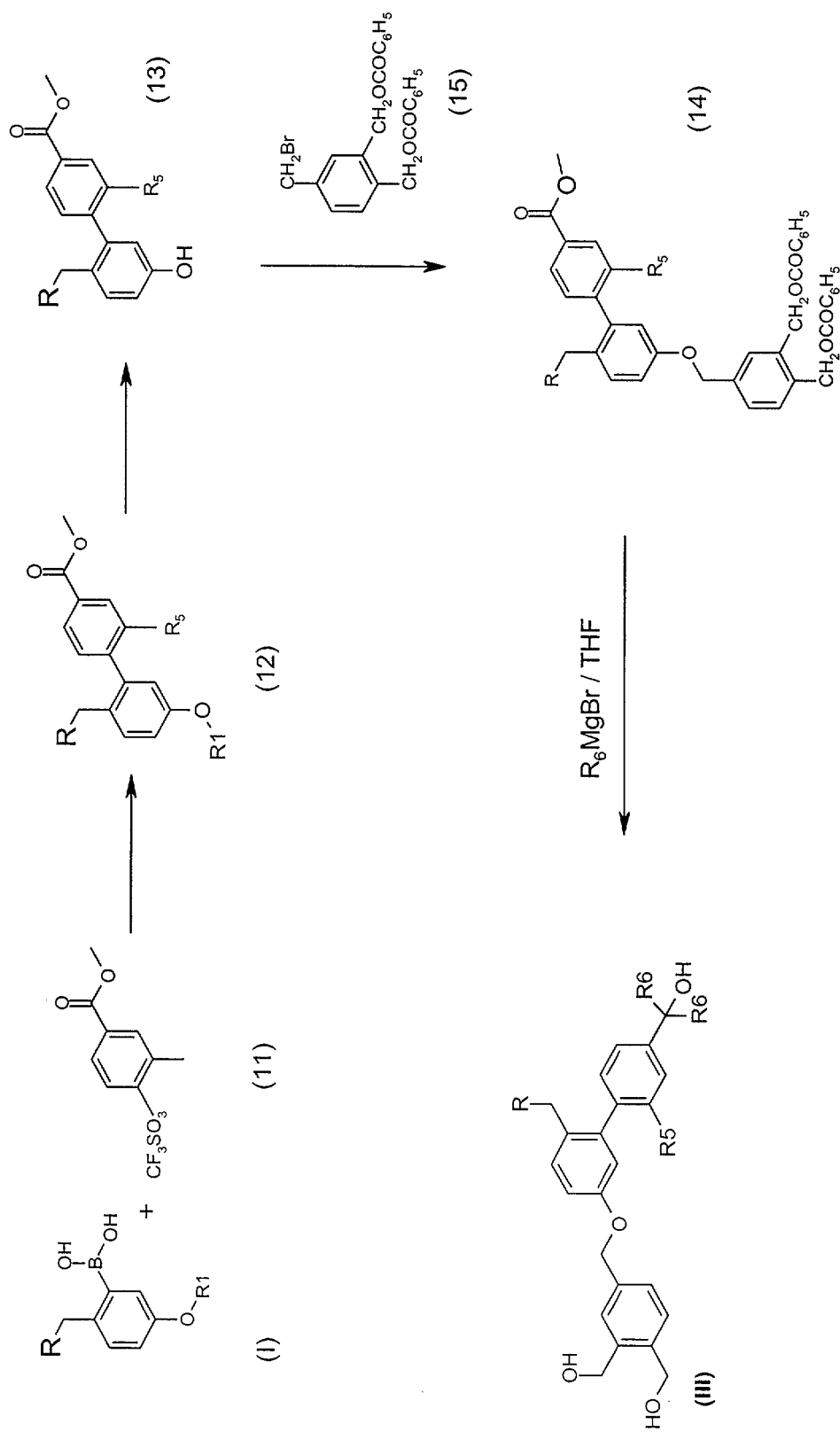


Figure 5



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 644690  
FR 0314670

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	WO 03/050067 A (BERNARDON JEAN-MICHEL ; BIADATTI THIBAUD (FR); GALDERMA RES & DEV (FR)) 19 juin 2003 (2003-06-19) * figure 4 *  -----	1-13	C07F5/02 C07C401/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07F C07C
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		8 juillet 2004	Seelmann, I
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
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			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0314670 FA 644690**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-07-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03050067 A	19-06-2003	FR 2833258 A1	13-06-2003
		WO 03050067 A2	19-06-2003
		US 2003195259 A1	16-10-2003
-----			