



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 662 559 A5

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 69/76
 C 07 C 121/62
 C 07 D 263/02
 A 61 K 31/235

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 5658/84

②② Date de dépôt: 27.11.1984

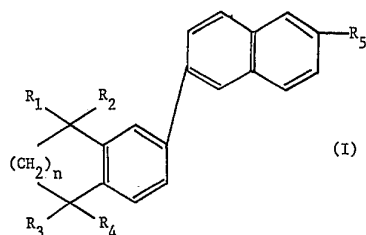
③③ Priorité(s): 28.11.1983 FR 83 18917

②④ Brevet délivré le: 15.10.1987

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.10.1987⑦③ Titulaire(s):
Centre International de Recherches
Dermatologiques C.I.R.D., Valbonne (FR)⑦② Inventeur(s):
Shroot, Braham, Antibes (FR)
Eustache, Jacques, Grasse (FR)
Bouclier, Martine, Antibes (FR)⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Dérivés 2,6-disubstitués du naphthalène, leur procédé de préparation et composition pharmaceutique ou cosmétique les contenant.

⑤⑦ Les dérivés 2,6-disubstitués du naphthalène correspondent à la formule suivante:



n est 1 ou 2

R₁ à R₄ est H ou CH₃R₅ est (i) $-(\text{CH})_m - \text{R}_6$ R₇(ii) $-\text{C}\equiv\text{N}$ (iii) $-\text{C}(=\text{O}) - \text{R}_8$

ou (iv) le radical 2-oxazolinyle

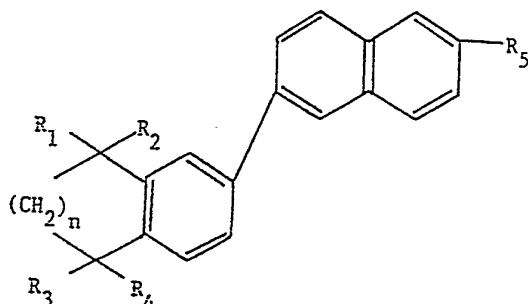
m est 0 ou 1

R₆ est H, alkyle, OR₉, R₉ étant H, alkyle ou $-\text{C}(=\text{O}) - \text{R}_{10}$,R₁₀ étant alkyle ou aryle, ou R₆ est $-\text{N}(\text{R}')_2$ lorsque m =1, r' et r'' représentant H, alkyle, mono ou poly hydroxy-alkyle, aryle ou un hétérocycle lorsqu'ils sont pris ensemble, R₇ est H ou alkyle, R₈ est H, alkyle et les acétals desdits composés et les sels desdits composés de formule (I).

Ces composés trouvent notamment une application dans les domaines pharmaceutique et cosmétique.

REVENDEICATIONS

1. Composés dérivés du naphthalène, caractérisés par le fait qu'ils correspondent à la formule générale suivante:



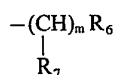
dans laquelle:

n est 1 ou 2

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

R_5 représente:

(i) le radical:



(ii) le radical: $-C \equiv N$

(iii) le radical:



ou

(iv) le radical: 2-oxazolinyle dans lesquels:

m est 0 ou 1

R_6 représente:

(a) un atome d'hydrogène,

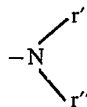
(b) un radical alkyle inférieur,

(c) un radical $-OR_9$, R_9 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical



R_{10} représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical aryle, ou

(d) un radical



lorsque $m = 1$, r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxy alkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou pris ensemble forment un hétérocycle,

R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur et les acétals correspondants desdits composés carbonyles et les sels desdits composés de formule (I).

2. 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.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxy alkyle a 2 ou 3 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxy éthyle et 2-hydroxy propyle.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle a de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles et est pris dans le groupe constitué par les radi-

caux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle et 2,3,4,5-tétrahydroxypropyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est le radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

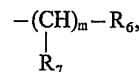
6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle pris dans le groupe constitué par un radical pipéridino, pipérazino, morpholino ou pyrrolidino.

7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que, lorsque R_8 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle inférieur, les acétals sont des diméthyl- ou diéthylacétals.

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène méthanol; l' α -méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène méthanol; l' α -éthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène méthanol; l' α -n-propyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène méthanol; le méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl méthyl éther; l'éthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl méthyl éther; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtol; le méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl cétone; l'éthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl cétone; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtaldéhyde; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl méthyl acétate; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl méthyl propionate; l' α -méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl méthyl acétate; l' α -méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl méthyl propionate et le 2-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent un radical méthyle, n est 2 et R_5 représente:

(i) soit le radical:



m étant 0 ou 1

R_7 représentant un atome d'hydrogène, et

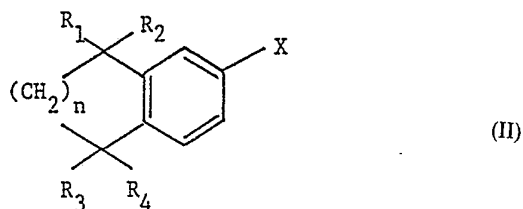
R_6 représentant un atome d'hydrogène ou le radical $-OR_9$, R_9 représentant un atome d'hydrogène,

(ii) soit le radical:

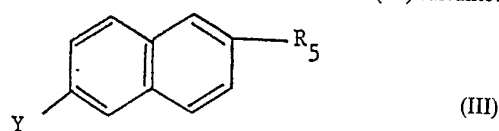


R_8 représentant un atome d'hydrogène.

10. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir par couplage, en milieu solvant anhydre et en présence, comme catalyseur de réaction, d'un métal de transition ou de l'un de ses complexes magnésien, lithien ou zincique d'un composé de la formule (II) suivante:



avec un composé halogéné du naphthalène, de formule (III) suivante:



dans lesquelles:

n et R₁ à R₅ ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé par le fait que la réaction de couplage est effectuée entre -20 et +30° C.

12. Médicament, caractérisé par le fait qu'il est un composé de formule (I) ou l'un de ses sels selon l'une des revendications 1 à 9.

13. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule approprié pour une administration par voie entérale, parentérale ou topique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels selon l'une des revendications 1 à 8.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée par le fait qu'elle contient un composé de formule (I) dans laquelle:

R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un radical méthyle, n est 2 et R₅ représente

(i) soit le radical: $-(CH)_m-R_6$



m étant 0 ou 1,

R₇ représentant un atome d'hydrogène, et

R₆ représentant un atome d'hydrogène ou

le radical -OR₉, R₉ représentant un atome d'hydrogène,

(ii) soit le radical: $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_8$,

R₈ représentant un atome d'hydrogène.

15. Composition selon l'une des revendications 13 et 14, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application topique et contient de 0,0005 à 5% en poids d'un composé de formule (I).

16. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support cosmétiquement acceptable au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels selon l'une des revendications 1 à 8.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée par le fait que la concentration en composé(s) de formule (I) est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et, de préférence, entre 0,01% et 1% en poids.

18. Composition selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon ou de shampooing.

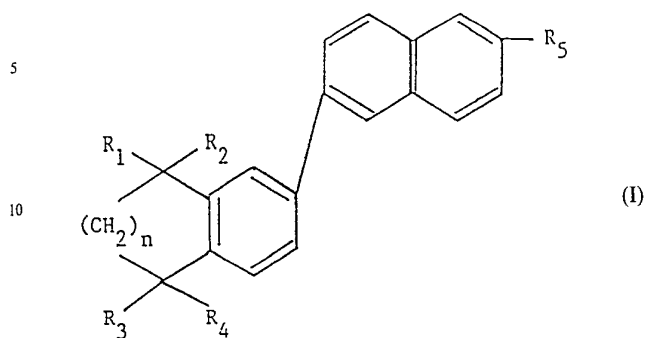
19. Composition selon l'une des revendications 13 à 18, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un additif actif choisi dans le groupe formé par les agents hydratants, les agents antiséborrhéiques, les antibiotiques, les agents favorisant la repousse des cheveux, les agents anti-inflammatoires, les caroténoïdes, les agents antipsoriasisiques, les agents de sapidité, les agents conservateurs, les agents stabilisants, les agents régulateurs d'humidité, les agents régulateurs de pH, les agents modificateurs de pression osmotique, les agents émulsionnants, les filtres UV-A et UV-B et les agents antioxydants.

La présente invention a pour objet des dérivés du naphthalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant.

Ces nouveaux dérivés du naphthalène entrent dans la classe des composés connus sous la dénomination de «rétinoïdes» dont les représentants les plus connus sont les acides trans et cis rétiniques (rétinoïne et isotrétinoïne), et l'étrétinate.

Par rapport aux rétinoides, les dérivés 2,6-disubstitués du naphthalène selon l'invention, du fait de leur structure, présentent une meilleure stabilité à la lumière et à l'oxygène et, par ailleurs, une activité renforcée dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de kératinisation (différenciation, prolifération) et d'affections dermatologiques ou autres à composante anti-inflammatoire, ainsi qu'une activité anti-inflammatoire.

Ces nouveaux dérivés 2,6-disubstitués du naphthalène peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est 1 ou 2

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

R₅ représente:

(i) le radical: $-(CH)_m-R_6$



(ii) le radical: $-C\equiv N$

(iii) le radical: $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_8$, ou

(iv) le radical: 2-oxazolinyle dans lesquels:

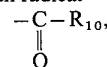
m est 0 ou 1

R₆ représente:

(a) un atome d'hydrogène,

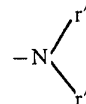
(b) un radical alkyle inférieur,

(c) un radical -OR₉, R₉ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical



R₁₀ représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical aryle, ou

(d) un radical



lorsque m = 1, r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxy alkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou pris ensemble forment un hétérocycle,

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur et les acétals correspondants desdits composés carbonylés et les sels desdits composés de formule (I).

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

Par radical mono hydroxyalkyle, on doit entendre les radicaux ayant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment les radicaux 2-hydroxy éthyle et 2-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical comportant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que 2,3-dihydroxypropyle, le 2,3,4-trihydroxybutyle ou le 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical aralkyle, on doit entendre le radical benzyle ou le radical phénéthyle.

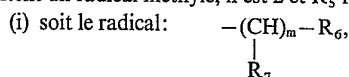
Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocyc-

cle, celui-ci peut être un radical pipéridino, pipérazino, morpholino ou pyrrolidino.

Lorsque le radical R_8 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle inférieur, les acétals sont des dialkylacétals inférieurs tels que les diméthyl- ou diéthylacétals.

Parmi les composés de formule (I), on peut citer les suivants: le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthalène méthanol; l' α -méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphthalène méthanol; l' α -éthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphthalène méthanol; l' α -n-propyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthalène méthanol; le méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl méthyl éther; l'éthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl méthyl éther; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthol; le méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl cétone; l'éthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl cétone; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthaldéhyde; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl méthyl acétate; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl méthyl propionate; l' α -méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthyl méthyl acétate; l' α -méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphthyl méthyl propionate et le 2-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthalène.

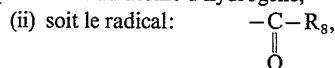
Les composés particulièrement préférés de formule (I) selon l'invention sont ceux dans lesquels les radicaux R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent un radical méthyle, n est 2 et R_5 représente



m étant 0 ou 1,

R_7 représentant un atome d'hydrogène, et

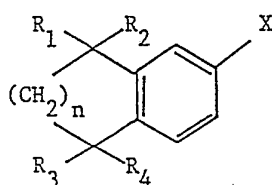
R_6 représentant un atome d'hydrogène ou le radical $-\text{OR}_9$, R_9 représentant un atome d'hydrogène,



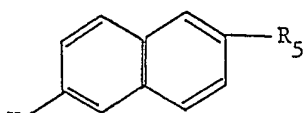
R_8 représentant un atome d'hydrogène.

Parmi ces composés, on peut notamment citer: le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthalène méthanol; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphthol; le 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2 naphthaldéhyde et le 2-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphthalène.

Les composés selon la présente invention sont obtenus par une réaction de couplage entre un composé halogéné correspondant à la formule (II) et un dérivé halogéné du naphthalène correspondant à la formule (III):



(II)



(III)

dans lesquelles:

R_1 à R_5 et n ont les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule (I), et

X et Y représentent Cl , Br , F ou I .

Selon ce procédé de couplage, le composé halogéné de formule (II) est transformé en son magnésien, son lithien ou son zincique selon les méthodes connues dans la littérature et est couplé avec le dérivé halogéné du naphthalène de formule (III) en utilisant, comme catalyseur de réaction, un métal de transition ou l'un de ses complexes.

Comme catalyseur, on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium et en particulier les complexes de Ni^{II} (NiCl_2) avec diverses phosphines.

La réaction de couplage est généralement effectuée à une température comprise entre -20 et $+30^\circ\text{C}$ dans un solvant anhydre tel que par exemple le diméthylformamide ou le tétrahydrofuranne.

Le produit obtenu peut être purifié par recristallisation ou par chromatographie sur colonne de silice.

Il va de soi que le choix du dérivé halogéné du naphthalène de formule (III), pour la réaction de couplage avec le composé halogéné de formule (II), doit être tel qu'il puisse conduire, par réaction ultérieure, aux différentes significations du radical R_5 .

Dans ce but, les dérivés halogénés du naphthalène particulièrement appropriés sont l'éther t-butyl diméthyl silique du 6-bromo-2 naphthalène méthanol ou l'éther t-butyl diméthyl silique du 6-bromo-2 naphthol.

Les composés halogénés de formule (II) sont pour la plupart connus et ont été décrits dans le brevet U.S. N° 3.499.751, notamment ceux dans lesquels $n = 2$, à savoir le 2-chloro ou le 2-bromo-5,6,7,8-tétraméthyl-5,5,8,8-tétrahydronaphtalène.

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de sels d'un acide minéral ou organique, notamment de chlorhydrates, de bromhydrates ou de citrates.

La présente invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule (I) et/ou leurs sels tels que définis ci-dessus.

Ces composés présentent une bonne activité dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par «tape stripping», chez le rat nu. Ce test est admis comme mesure de l'action des rétinoïdes sur les phénomènes de prolifération cellulaire.

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, 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 pour certaines affections rhumatismales notamment le rhumatisme psoriasique. La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels tel que défini ci-dessus.

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).

Comme cela a été précédemment indiqué, les dérivés hétérocycliques selon l'invention présentent, par rapport aux rétinoïdes classiques, une meilleure stabilité à la lumière et à l'oxygène, cela étant essentiellement dû au fait qu'ils ne possèdent pas de double liaison facilement isomérisable.

Par ailleurs, le test d'irritation effectué chez le lapin a montré que les composés de formule (I) étaient moins irritants que l'acide rétinoïque.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ $2\text{ }\mu\text{g/kg}$ à 2 mg/kg et de préférence de 10 à $100\text{ }\mu\text{g/kg}$.

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 ou topique. 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 ou d'émulsions. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions pour perfusion ou pour injection.

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

Les compositions par voie topique contiennent de préférence de 0,0005 à environ 5% en poids du composé de formule (I).

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

Les composés de formule (I) et/ou leurs sels selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire, et notamment pour l'acné, pour la repousse des cheveux, l'antichute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux ou dans la protection contre les effets néfastes du soleil, ou encore pour lutter contre les peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétique acceptable, au moins un composé de formule (I), cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, savon ou shampoing.

La concentration en composé(s) de formule (I) dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et de préférence entre 0,01 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, tels que la S-carboxyméthyl-cystéine, la S-benzyl-cystéamine et leurs dérivés, la tioxolone; des antibiotiques, comme l'érythromycine, la néomycine et les tétracyclines; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le «Minoxidil» (diamino-2, 4-pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés; l'anthraline et ses dérivés; le diazoxide, la phénytoïne et l'iodure d'oxapropanium; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents antipsoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés, les acides eicosatétraénoïques 5,8,11,14 et -trinoïques 5,8,11.

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 de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention:

Exemple 1

6-(5,6,7,8-Tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène méthanol

a) Préparation de l'éther-t-butyl diméthylsilique du 6-bromo-2-naphtalène méthanol

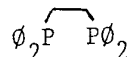
Une solution de 6-bromo-2-naphtalène méthanol (1,721 g; 7,26 mmoles), de pyridine (0,760 ml), de 4-diméthyl-aminopyridine (150 mg) et de chlorure de t-butyl-diméthyl silyle (1,42 g; 1,1 équivalent) dans un mélange de dichlorométhane (15 ml) et de tétrahydrofurane (15 ml) est agitée 16 heures à 20° C sous azote, puis 2 heures à reflux. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, le résidu repris trois fois par 15 ml d'un mélange heptane (2/3 v/v) - éther (1/3

v/v). La solution obtenue est filtrée sous pression réduite à travers une colonne de silice (3 $\times$ 10 cm); on utilise pour l'élution 150 ml du même mélange heptane-éther. Les solvants sont évaporés sous pression réduite à 30° C, puis le résidu est séché sous vide poussé à 90° C pendant ½ heure. On obtient ainsi une huile qui cristallise par refroidissement. L'éther t-butyl diméthyl silique du 6-bromo-2-naphtalène méthanol est pur et a un point de fusion de 74-75° C. Rendement: 2,42 g (95%) Rf: 0,85 [plaques de silice Merck, l'éluant étant un mélange d'éther diéthylique (50%) et d'hexane (50%)].

b) Préparation de l'éther t-butyl-diméthyl silique du 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) 2-naphtalène méthanol

On dissout 1,556 g (5,83 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl 2-bromo naphtalène dans du tétrahydrofurane (THF) (10 ml) et on ajoute 0,147 g (1,1 équivalent) de magnésium en poudre. On chauffe sous azote à 60° C pendant 2 heures. On refroidit la solution obtenue jusqu'à 20° C, ajoute le composé obtenu sous a) ci-dessus (1,760 g, 5 mmoles) et le complexe

NiCl₂/



(40 mg, 0,075 mmole). On agite une heure à température ambiante. Les résidus minéraux sont enlevés par filtration sous pression réduite à travers une colonne de silice (3 $\times$ 10 cm) utilisant un mélange d'heptane 88%, dichlorométhane 10% et éther 2% comme éluant. Les solvants sont évaporés, et le résidu chromatographié sur silice (Waters «Prep 500», 1 colonne) en utilisant comme éluant un mélange d'iso-octane 90% et de dichlorométhane 10%. Après évaporation des solvants et séchage sous vide poussé à 90° C. pendant 1 heure, on obtient le produit attendu pur qui cristallise au refroidissement. Rendement: 1,541 g (67%) Rf: 0,90 [plaques de silice Merck, l'éluant étant un mélange d'éther diéthylique (50%) et d'hexane (50%)].

c) 1,429 g (3,11 mmoles) du produit obtenu ci-dessus est dissous dans du THF (6 ml). On ajoute 20 ml de méthanol et 700 mg (4,66 mmoles) de fluorure de césium. On chauffe à reflux pendant 24 heures. On verse dans un mélange éther 100 ml et eau 100 ml. On recueille la phase étherée qu'on lave à l'eau (2 $\times$ 100 ml). Après séchage et évaporation des solvants, on dissout le résidu dans 10 ml de dichlorométhane. On filtre sous pression réduite à travers une colonne de silice (3 $\times$ 10 cm). On lave d'abord à l'hexane (200 ml), la phase hexanique étant éliminée, puis avec un mélange dichlorométhane 90%, éther 10% (100 ml) que l'on sèche. Après évaporation des solvants, on obtient un produit cristallin qui est séché sous vide poussé à 80° C pendant 11 heures. On obtient ainsi 1,032 g de produit pur (96%). Point de fusion 175° C. Rf: 0,35 [plaques de silice Merck, l'éluant étant un mélange d'éther diéthylique (50%) et d'hexane (50%)].

Exemple 2

6-(5,6,7,8-Tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) 2-naphtalène déhyde

256 mg (0,74 mmole) du composé obtenu à l'exemple 1(c) sont dissous dans 10 ml de dichlorométhane. On ajoute 382 mg (2,4 équivalents) de chlorochromate de pyridinium, et agite 1 heure à 20° C. On filtre sous pression réduite à travers une colonne de silice (3 $\times$ 10 cm) en utilisant un mélange de dichlorométhane 90%, éther 10% comme éluant. Le produit est purifié par HPLC préparative (colonne de silice). On obtient 191 mg (75%) de produit de point de fusion 192° C. Rf: 0,7 [plaques de silice Merck, l'éluant étant un mélange éther diéthylique (50%), hexane (50%)].

Exemple 3

2-Méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtalène

Selon le même mode opératoire qu'à l'exemple 1(b), à partir de 2-méthyl-6-bromonaphtalène (2,21 g, 10 mmoles) et de 5,6,7,8-tetra-

hydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphtalène (3,20 g, 12 mmoles), on obtient, après chromatographie sur colonne (hexane 9, dichlorométhane 1), le 2-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)naphtalène (2,38 g, 72%) de point de fusion 173-175° C.

Exemple 4

6-(5,6,7,8-Tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtol

a) Préparation de l'éther t-butyl diméthylsilique du 6-bromo-2-naphtol

A une solution de 6-bromo-2-naphtol (3 g, 13,5 mmoles) dans 25 ml de diméthylformamide contenant 60 mg (0,5 mmole) de 4-diméthylaminopyridine, on ajoute 2,11 g (14 mmoles) de chlorure de t-butyl-diméthylsilyle. On agite pendant 48 heures à température ambiante. On verse dans l'eau acidifiée avec de l'acide sulfurique (M) jusqu'à pH 2, extrait à l'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous vide. L'huile orange ainsi obtenue est filtrée sous pression réduite à travers une courte colonne de silice (3 × 10 cm) (on utilise comme éluant de l'hexane). L'huile jaune pâle ainsi obtenue cristallise. On sèche sous vide et obtient ainsi l'éther t-butyl diméthylsilique du 6-bromo-2-naphtol de point de fusion 62° C (3,4 g, 75%).

b) Préparation de l'éther t-butyl-diméthylsilique du 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtol

Selon le même mode opératoire qu'à l'exemple 1(b), en partant de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphtalène (1 g, 3,75 mmoles) et de l'éther t-butyl diméthylsilique du 6-bromo-2-naphtol (1,00 g, 3 mmoles), on obtient 1,100 g (rdt: 82%) de l'éther t-butyl-diméthylsilique du 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtol de point de fusion 115-118° C. Rf: 0,35 (plaques de silice Merck, l'éluant étant un mélange hexane: 9 - dichlorométhane: 1).

c) Selon le même mode opératoire qu'à l'exemple 1(c), en partant de 0,49 g (1,1 mmole) de l'éther t-butyl-diméthylsilique du 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtol, on obtient 0,365 g (100%) de 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtol de point de fusion 104° C.

Exemples de compositions

A. Voie orale

Exemple 1

Comprimé de 0,2 g

Composé de l'exemple 2

Amidon 0,001 g

Phosphate bicalcique 0,114 g

Silice 0,020 g

Lactose 0,020 g

Talc 0,030 g

Stéarate de magnésium 0,010 g

0,005 g

Exemple 2

Gélule de 0,5 g - Formule de la poudre

Composé de l'exemple 2

Amidon de maïs 0,001 g

Stéarate de magnésium 0,150 g

Saccharose q.s.p. 0,250 g

0,500 g

La poudre est conditionnée dans une gélule composée de gélatine et de dioxyde de titane.

Exemple 3

Capsule de 0,4 g contenant une suspension

Composé de l'exemple 3

Glycérine 0,005 g

Saccharose 0,200 g

0,050 g

Polyéthylène glycol 400

0,050 g

Eau purifiée q.s.p.

0,400 g

Cette suspension est conditionnée dans une capsule composée de gélatine, glycérine, dioxyde de titane et eau.

Exemple 4

Suspension buvable en ampoules 5 ml

Composé de l'exemple 2

0,001 g

Glycérine 0,500 g

Sorbitol à 70% 0,500 g

Saccharinate de sodium 0,010 g

Parahydroxybenzoate de méthyle 0,040 g

Arôme qs

Eau purifiée q.s.p. 5,000 ml

B. Voie topique

Exemple 5

Onguent

Composé de l'exemple 2

0,001 g

Alcool stéarylique 3,000 g

Lanoline 5,000 g

Vaseline 15,000 g

Eau distillée q.s.p. 100,000 g

Exemple 6

Crème huile-dans-l'eau non ionique

Composé de l'exemple 1

0,050 g

Alcool cétylique 3,000 g

Alcool stéarylique 3,400 g

Alcool cétylique oxyéthyléné (20 moles) 0,630 g

Alcool stéarylique oxyéthyléné (20 moles) 1,470 g

Monostéarate de glycérol 2,000 g

Huile de vaseline 15,000 g

Glycérine 10,000 g

Conservateurs qs

Eau distillée q.s.p. 100,000 g

Exemple 7

Onguent

Composé de l'exemple 4

0,020 g

Myristate d'isopropyle 81,700 g

Huile de vaseline fluide 9,100 g

Silice vendue par la société Dégussa

sous le nom d'«Aérosil 200»

9,180 g

Exemple 8

Crème huile-dans-l'eau anionique

Composé de l'exemple 2

0,10 g

Dodécyl sulfate de sodium 0,800 g

Glycérol 2,000 g

Alcool stéarylique 20,000 g

Triglycérides d'acides caprique/caprylique

vendus par la société Dynamit Nobel sous

le nom de «Miglyol 812»

20,000 g

Conservateurs qs

Eau déminéralisée q.s.p. 100,000 g

Exemple 9

Gel

Composé de l'exemple 4

0,005 g

Hydroxy-propyl cellulose vendue par la

société Hercules sous le nom de

«Klucel HF»

2,000 g

Eau/éthanol (50:50) q.s.p. 100,000 g