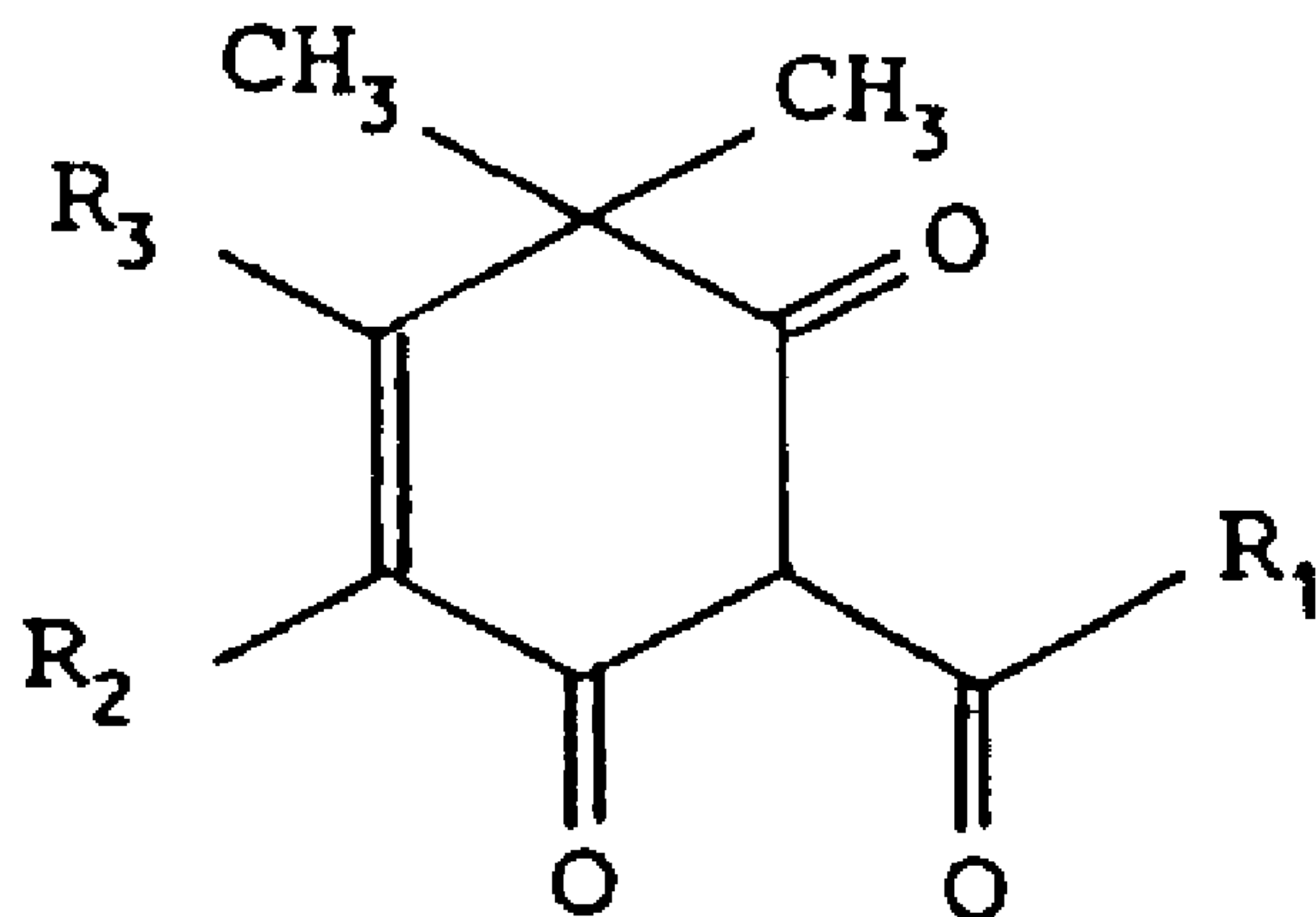




(22) Date de dépôt/Filing Date: 1994/03/02
 (41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1994/09/04
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2007/04/10
 (30) Priorités/Priorities: 1993/03/03 (FR93 02 735);
 1993/03/03 (FR93 02 734)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 49/753* (2006.01),
C07C 45/51 (2006.01), *C07C 45/78* (2006.01)
 (72) Inventeurs/Inventors:
 JOULAIN, DANIEL, FR;
 RACINE, PHILIPPE, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
 ROBERTET S.A., FR
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE LA 6,6-DIMETHYL-2-ACYLCYCLOHEX-4-EN-1,3-DIONES DANS LE
 DOMAINE COSMETIQUE DE LA PROTECTION SOLAIRE, COMPOSITIONS LES RENFERMANT, NOUVEAU
 DERIVE ET SON PROCEDE DE PREPARATION
 (54) Title: UTILIZATION OF 6,6-DIMETHYL-2-ACYLCYCLOHEX-4-EN-1,3-DIONES DERIVATIVES IN THE SUNTAN
 PROTECTION DOMAIN OF COSMETICS, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, NOVEL DERIVATIVE AND
 PROCESS FOR ITS PRODUCTION



I

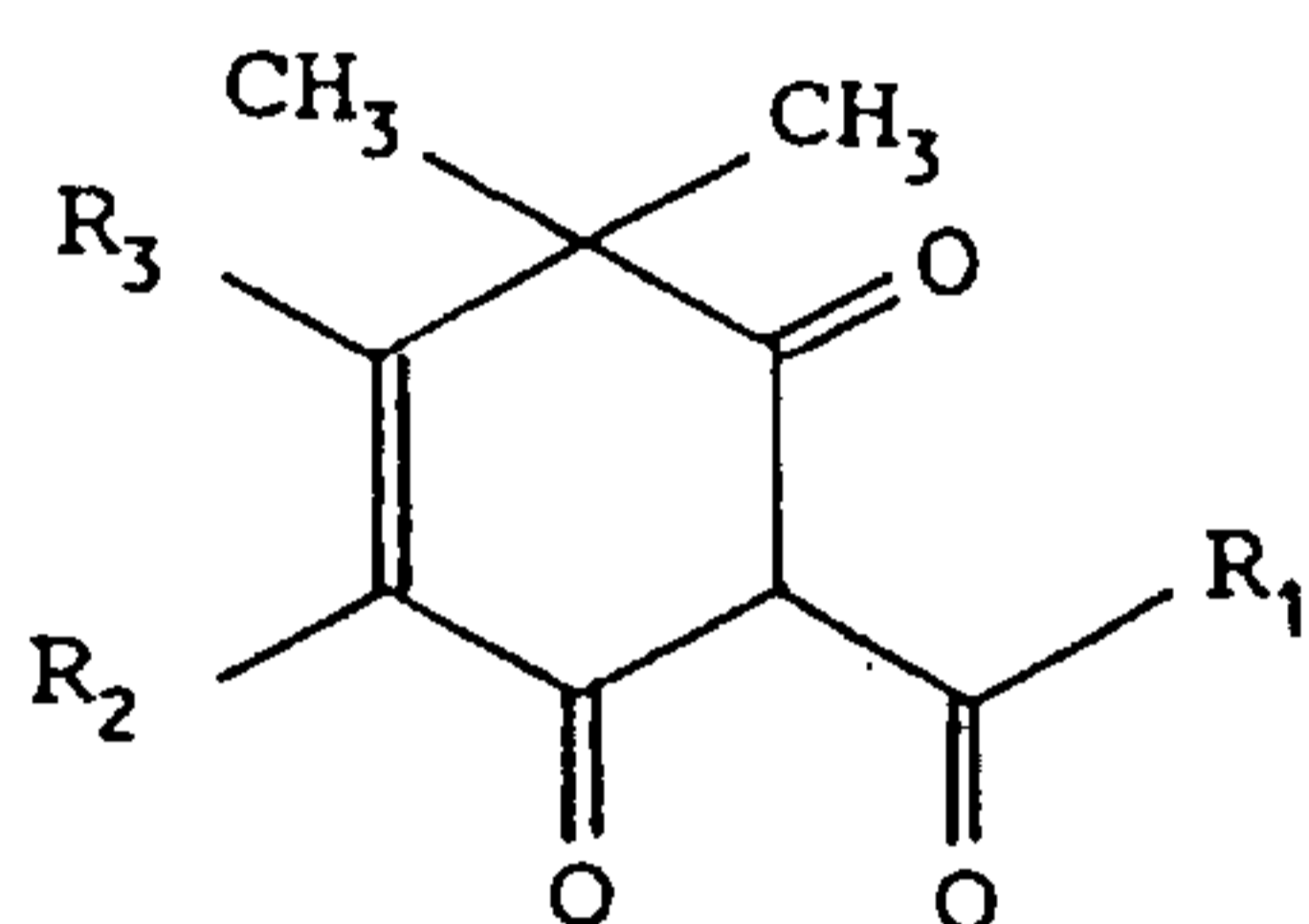
(57) Abrégé/Abstract:

Utilisation d'un composé dérivé de la 6,6 diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (I): (voir formule I) dans laquelle R₁ est un radical alkyle en C₁-C₆, R₂ est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆, R₃ est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy en C₁-C₆, à titre de filtre solaire. L'invention concerne également une composition cosmétique, de nouveaux dérivés et un procédé pour la préparation des nouveaux dérivés.

2116810

PRECIS DE LA DIVULGATION:

Utilisation d'un composé dérivé de la 6,6 diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (I):



dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1-C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 , R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy en C_1-C_6 , à titre de filtre solaire. L'invention concerne également une composition cosmétique, de nouveaux dérivés et un **procédé** pour la préparation des nouveaux dérivés.

La présente invention concerne l'utilisation de 6,6-diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-diones dans le domaine cosmétique de la protection solaire, compositions les renfermant, un nouveau dérivé de la 6,6-diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione et son procédé de préparation.

Les produits de protection solaire tels que les crèmes, laits, lotions solaires ou encore les bâtonnets d'application labiale, qu'ils soient destinés à une protection totale ou partielle contre le rayonnement solaire contiennent tous un ou plusieurs filtres solaires.

Ces filtres solaires protecteurs sont pour la plupart d'origine synthétique et utilisés pour absorber sélectivement une frange du spectre des radiations ultraviolettes solaires bien définie. Il s'agit ainsi soit de filtres absorbant les radiations ultraviolettes de type B, soit de filtres absorbant des radiations ultraviolettes de type A courts ou de type A longs.

En effet, jusqu'à une période récente, on a considéré que les radiations ultraviolettes B couvrant la frange de spectre de 290 à 320 nm est la cause majeure des brûlures solaires bien que stimulant la réponse au bronzage, alors que les radiations ultraviolettes couvrant la frange de 320 à 400 nm sont responsables des brûlures de la peau et réactions d'irritation conduisant à la formation de mélanine avec développement du bronzage.

Pour cette raison, la grande majorité des filtres solaires en usage actuellement en cosmétologie n'absorbent que les radiations ultraviolettes de type B.

On peut par exemple citer parmi ce type de filtre de radiations ultraviolettes B le 4-méthoxycinnamate de 2-éthylehexyle qui est couramment utilisé en cosmétologie.

Néanmoins, depuis que le rôle des radiations ultraviolettes A dans l'apparition des cancers cutanés a été reconnu, il s'est avéré nécessaire d'utiliser en combinaison avec des filtres solaires spécifiques des radiations ultraviolettes B, des filtres spécifiques des radiations ultraviolettes

lettres A.

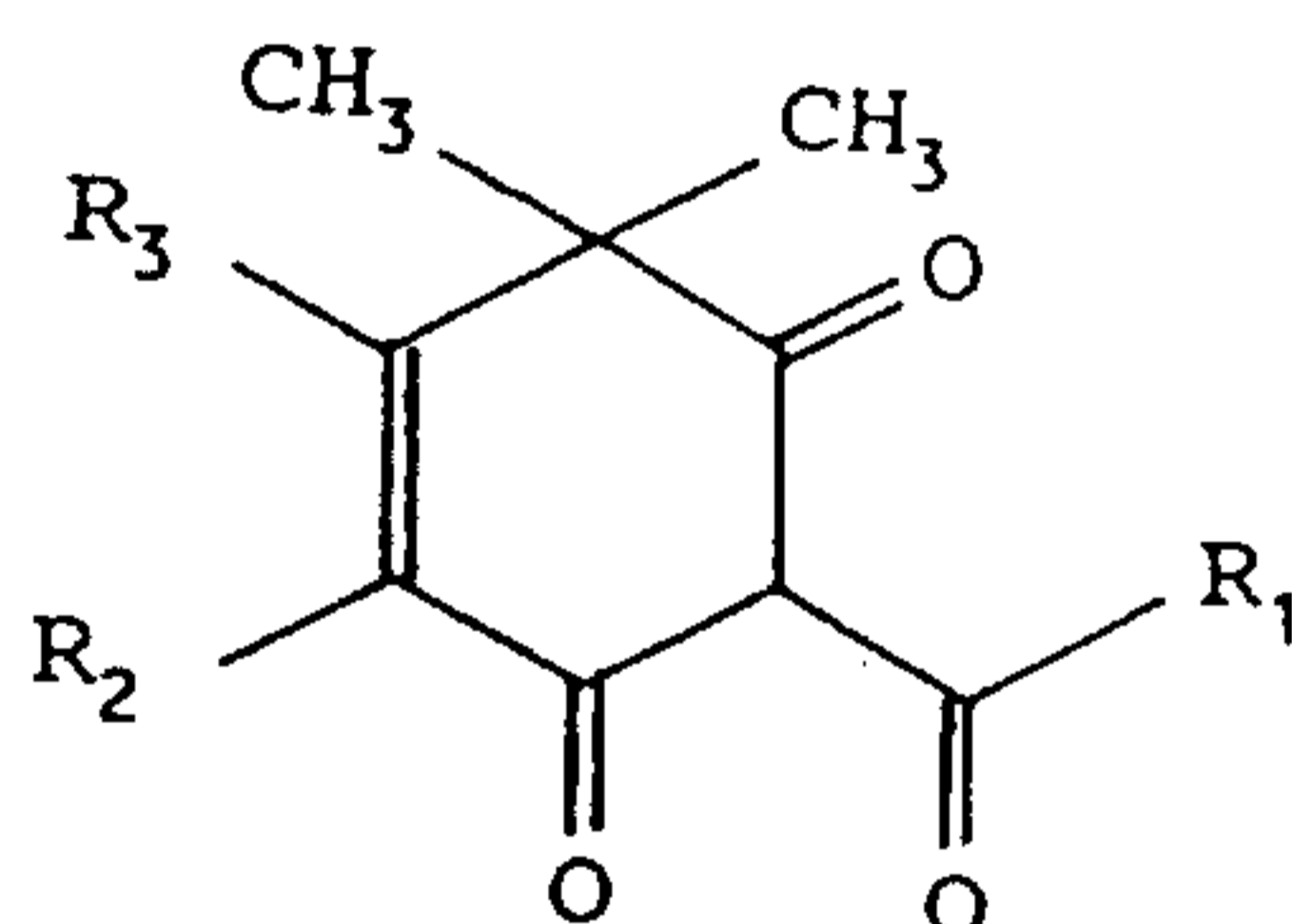
Au titre de filtre des radiations ultraviolettes A sont généralement utilisés des dérivés du dibenzoylméthane qui absorbent les radiations ultraviolettes A vers 350 nm.

5 A ce jour, il n'a pas encore été proposé de filtre solaire qui à lui seul puisse absorber non seulement les radiations ultraviolettes B mais aussi une frange très importante du spectre des radiations ultraviolettes A.

10 Les filtres solaires utilisés actuellement sont tous des filtres sélectifs soit des radiations ultraviolettes A et très faiblement des radiations ultraviolettes B, soit des radiations ultraviolettes B et très faiblement des radiations ultraviolettes A.

15 La demanderesse a découvert avec étonnement que certains dérivés de la famille des 6,6-diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-diones présentaient non seulement la faculté d'absorber les radiations ultraviolettes B mais aussi une partie très importante des radiations ultraviolettes A.

20 Il s'agit des membres de la famille répondant à la formule (I)



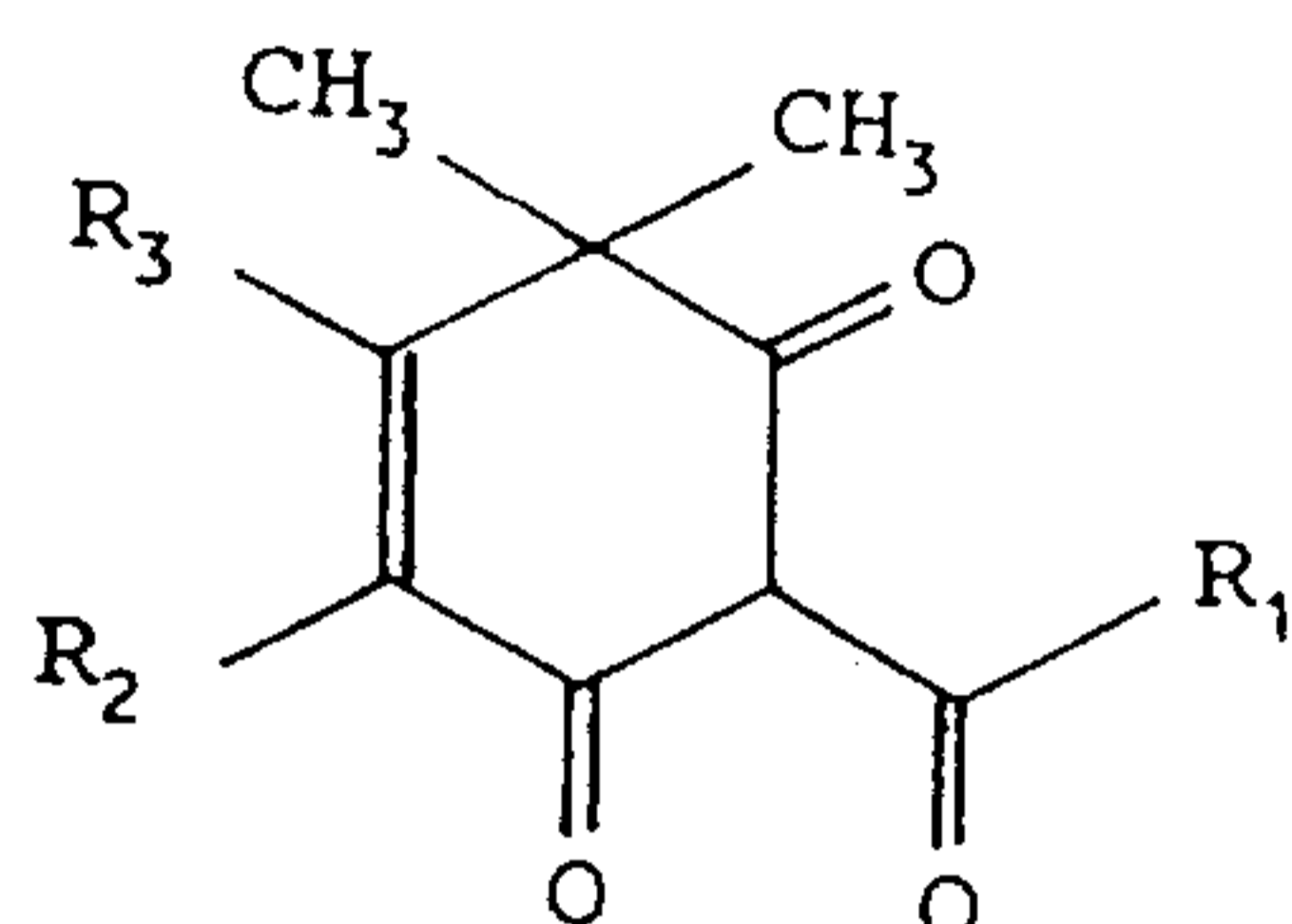
I

dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1 à C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy.

25 A titre d'exemples parmi cette famille on peut citer par exemple la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione présentant notamment un maximum d'absorption à 320 nm, la 6,6-diméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione présentant également un des
30 maxima d'absorption à 322 nm mais aussi la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione dont un des

maxima d'absorption est situé à 324 nm.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet l'utilisation d'une 6,6 diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (I)



dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1-C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 , R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy en C_1-C_6 , à titre de principe actif en cosmétique et notamment

10 de filtre solaire.

Dans la formule (I) et dans ce qui suit, par radical alkyle en C_1-C_6 , l'on entend un radical tant linéaire que ramifié par exemple le radical méthyl, éthyl, n-propyl, méthyléthyle, n-butyle ou n-hexyle, 1,1 diméthyl éthyle; par

15 radical alcoxy en C_1-C_6 , l'on entend un radical linéaire ou ramifié, par exemple méthoxy, éthoxy ou n-propoxy.

Parmi cette famille de dérivés certains sont présents à l'état naturel. On peut citer notamment :

- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-

20 dione (où donc R_1 et R_2 sont des radicaux méthyle et R_3 un radical méthoxy dans la formule (I)), extraite des feuilles de *Melaleuca cajuputi*, arbre de la famille des myrtacées qui croît notamment en Malaisie péninsulaire, ainsi que dans l'île de Sumatra en Indonésie ;

25 - la 4,6,6-triméthyl-5-hydroxy-2-n-butyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, aussi intitulée fraginol, (où donc R_1 est un radical propyl, R_2 est un radical méthyl et R_3 est un radical hydroxy dans la formule (I)), extraite de *Dryopteris fragrans* (L.M MOLODOZHNIKOVA et Coll, *Khim-Farm.Zh.*, 1971, 5, 32) ;

- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, aussi intitulée tasmanone, (où donc R_1 est un radical isopropyl, R_2 un radical méthyl et R_3 un radical méthoxy) présente dans l'Eucalyptus Tasmanica (R.O HELLYER et Coll, 5 Australian Journal of Chemistry, 1956, 9, 238) ;
- la 6,6-diméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, aussi intitulée agglomérone (où donc R_1 est un radical isopropyl, R_2 est l'hydrogène et R_3 est un radical méthoxy dans la formule (I)), extraite des huiles essentielles 10 d'Eucalyptus agglomerata et d'Eucalyptus Mc Kieana (R.O HELLYER et Coll, Australian Journal of Chemistry, 1964, 17, 1418) ;
- la 6,6-diméthyl-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, intitulée xanthostémone, analogue déméthylé de l'agglomérone, 15 extraite de Xanthostemon appositifolius (A.J. BIRCH et Coll, Australian Journal of Chemistry, 1956, 9, 238).

Comme dit précédemment, les filtres solaires utilisés à ce jour sont essentiellement d'origine synthétique. Leur remplacement par des substances naturelles se 20 révèle particulièrement avantageux dans l'utilisation à titre de filtre solaire car le filtre solaire étant par définition d'application corporelle, les utilisateurs sont à ce titre de plus en plus demandeurs de substances naturelles.

A titre de filtre solaire la famille de dérivés 25 répondant à la formule (I) dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1 à C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy, peut être incorporée à des compositions de protection solaire telles que crèmes solaires écran total ou 30 haute protection.

Il peut également s'agir des laits, lotions, bâtonnets d'application labiale ou gels correspondants.

C'est pourquoi la présente invention a aussi pour objet les compositions cosmétiques renfermant au moins un 35 filtre solaire, caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de filtre solaire au moins un dérivé de la 6,6-dimé-

thyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (I), dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1-C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 , R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy en C_1-C_6 .

5 Avantageusement, dans la formule (I) R_3 est un radical alcoxy et de préférence un radical méthoxy pour l'utilisation à titre de filtre solaire ou dans les compositions renfermant le filtre solaire.

10 Avantageusement également l'utilisation ou les compositions sont caractérisées en ce que R_1 est un radical méthyle ou isopropyle, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R_3 est un radical méthoxy.

15 De préférence on choisira pour l'utilisation à titre de filtre solaire ou dans une composition correspondante, un dérivé de formule I choisi parmi :

- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione,
- la 4,6,6-triméthyl-5-hydroxy-2-n-butyrylcyclohex-4-en-1,3-dione,
- 20 - la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione,
- la 6,6-diméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, et
- la 6,6-diméthyl-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione.

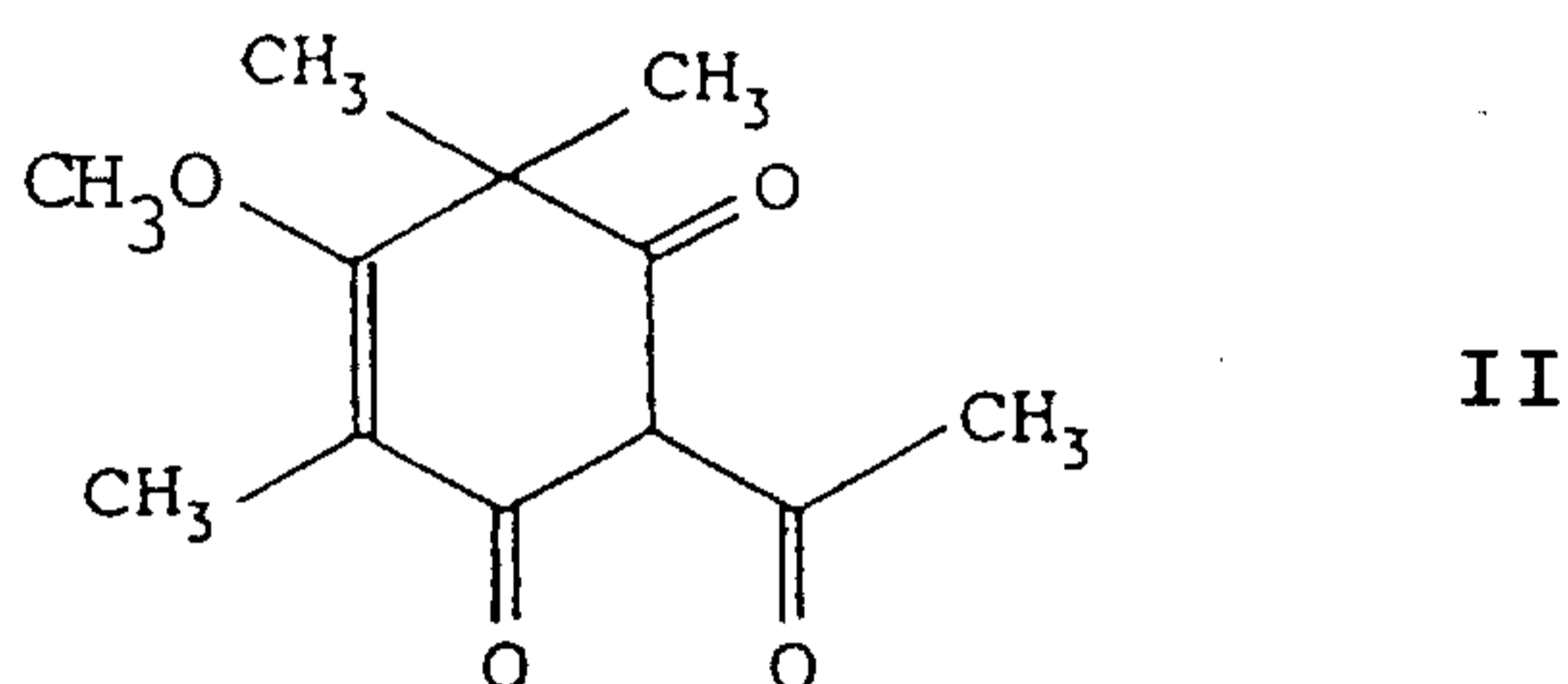
25 Par ailleurs, il est à noter que les dérivés de la présente invention soumis à une tautomérie céto-énolique peuvent être mis en oeuvre sous l'une quelconque de leurs formes tautomères.

30 Sture Forsén a imaginé un certain nombre de formules de dérivés di- et tricétoniques dont il a dessiné la formule et a également, de manière théorique, calculé un certain nombre de valeurs d'énergie totale π électronique et de délocalisation. Parmi les formules qu'il a imaginées, publiées dans Arkiv for kemi Vol.20 n°1, 1962, figure la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione ci-dessus. Aucune constante n'a été déterminée en pratique pour

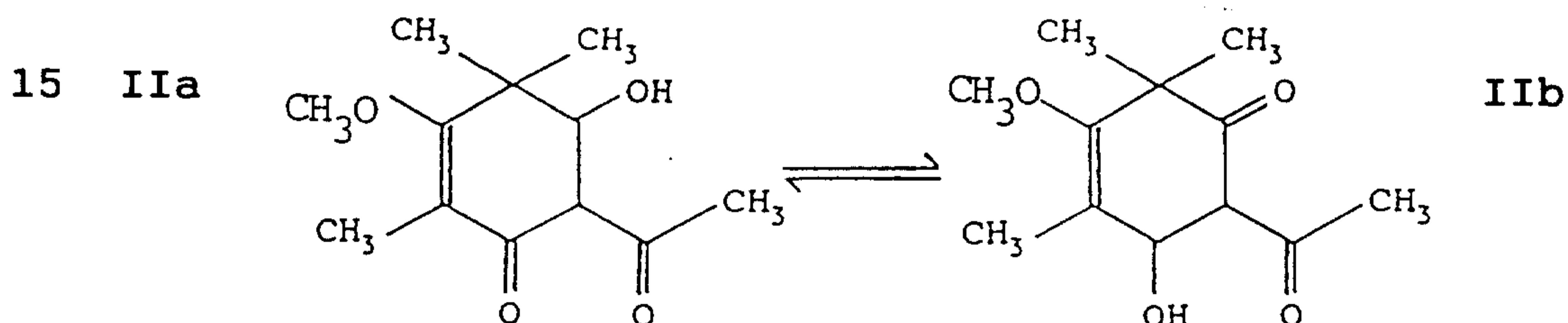
35

ce produit, ni aucun procédé de préparation n'est donné pour ce produit.

La 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione doit être considérée comme un nouveau produit naturel. C'est pourquoi la présente demande a aussi pour objet la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione répondant à la formule développée II



La 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione est sujette à une tautomérie céto-énolique ; à l'état naturel, elle existerait sous ses deux formes tautomères énoliques (IIa) et (IIb) selon l'équilibre prototropique suivant dans la proportion de 65,3 % de (IIa) et 34,7% de (IIb):



La formule (II) et sa dénomination représenteront dans la suite du texte une simplification d'écriture désignant la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione sous n'importe laquelle de ses formes tautomères notamment les formes (IIa) et (IIb).

La présente invention a donc aussi pour objet la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (II), notamment sous ses formes tautomères de formules (IIa) et (IIb).

Le dérivé précité préféré se trouve notamment sous forme isolée, particulièrement sous une forme substantiellement pure.

La présente demande a également pour objet un procédé d'obtention de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione caractérisé en ce qu'il consiste à :

- 5 (a) ajuster le pH d'une solution d'énolates alcalins de formule (II) de façon à libérer les énols correspondants;
(b) isoler par extraction au moyen d'un solvant, de préférence le dichlorométhane, lesdits énols, et
(c) éventuellement purifier lesdits énols par distillation
10 fractionnée sous pression réduite.

La solution d'énolates alcalins ci-dessus peut être préparée comme suit :

- (d) on soumet du feuillage de Melaleuca cajeputi, soit frais ou sec à un entraînement à la vapeur, soit partiellement
15 desséché à une extraction au moyen d'un solvant ;
(e) on soumet le produit obtenu dans l'étape (d), en solution dans un solvant, à une extraction au moyen d'un carbonate alcalin.

Avantageusement le solvant des étapes (d) et (e)
20 du procédé ci-dessus est le tertiobutylméthyléther, l'acétate d'éthyle ou, de préférence, l'hexane.

La température d'extraction de l'étape (d) sera avantageusement choisie entre 40°C et 60°C.

Le carbonate alcalin de l'étape (e) est de
25 préférence le carbonate de sodium.

De préférence également le pH de l'étape (a) est ajusté entre 6 et 7, avantageusement à l'aide d'un acide, de préférence minéral tel l'acide chlorhydrique ou l'acide phosphorique.

30 La 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione ayant également une très bonne activité antibactérienne et antifongique, la présente invention a par ailleurs aussi pour objets respectifs l'application de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione à
35 titre d'agent antibactérien et d'agent antifongique.

A titre de principe actif médicamenteux, notam-

ment d'agent antibactérien ou antifongique, la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione peut aussi être incorporée dans des compositions cosmétiques telles que les déodorants corporels ou les autres produits d'hygiène corporelle, ou dans des compositions pharmaceutiques.

La présente invention a donc encore pour objet les compositions cosmétiques ne renfermant pas de filtre solaire, ainsi que les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione.

La 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione trouve notamment son emploi dans le traitement tant préventif que curatif des affections liées aux germes sur lesquels elle est active, telles que les candidoses et d'autres affections fongiques.

Ces compositions pharmaceutiques ou cosmétiques peuvent être, par exemple, pâteuses ou liquides et se présenter sous les formes couramment utilisées en application topique, comme par exemple les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans toutefois la limiter :

EXEMPLE 1: Crème solaire

On a préparé une crème solaire haute protection renfermant à titre de principe actif la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione et comme excipient une émulsion huile dans eau contenant :

- des esters gras,
- de l'huile de Vaseline*,

* (marque de commerce)

- un polymère carboxyvinylique,
- de l'imidazoldinylurée, et
- un parfum testé hypoallergénique.

Le principe actif représente 1 à 3% de l'ensemble
5 de la composition.

A titre de comparaison, on a consigné dans le
tableau suivant, les coefficients d'absorbance du principe
actif de la composition susmentionnée et du 4-méthoxycinna-
mate de 2-éthylhexyle qui est un filtre solaire de radiations
10 ultraviolettes B couramment utilisé en cosmétologie.

Ces coefficients sont d'une part ceux correspon-
dant à chacun des maxima d'absorption respectif et d'autre
part ceux correspondant à la longueur d'onde de 350 nm pour
chacun des filtres solaires.

15 Ils sont obtenus à partir d'un spectre ultravio-
let, le solvant utilisé étant le méthanol.

Substance	ϵ max	ϵ 350 nm
20 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2- acétylcyclohex-4-en-1,3-dione (λ max = 320 nm)	480	370
4-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle (λ max = 310 nm)	607	42,6

Il apparaît clairement qu'à 350 nm, longueur
d'onde à laquelle les filtres sélectifs des radiations
25 ultraviolettes A du type dibenzoylméthane sont actifs, le
coefficient d'absorbance de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-
acétylcyclohex-4-en-1,3-dione est 8,7 fois plus élevé dans
les mêmes conditions que celui du filtre des radiations
ultraviolettes B classique.

30 Par ailleurs, la performance de la 4,6,6-trimé-
thyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione comme filtre

des radiations ultraviolettes B est très attrayante si on la compare à celle du filtre sélectif de radiations ultraviolettes B classique.

EXEMPLE 2 : Préparation de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione à partir de l'huile essentielle extraite de feuilles de *Melaleuca cajeputi*.

Stade A : Dans un alambic en acier inoxydable, à double fond, d'une capacité de 300 litres, on charge 45 kg de feuilles de *Melaleuca cajeputi*. On soumet à un entraînement à la vapeur pendant 6 heures. On recueille 327 g d'huile essentielle de couleur jaune foncé (rendement 0,72 %).

Stade B : On dissout 462 g d'huile essentielle telle qu'obtenue ci-dessus dans 1 litre d'hexane. On soumet cette solution à 8 extractions successives avec 500 ml de solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. Les extraits carbonatés sont réunis et utilisés tels quels pour le stade suivant.

Stade C : Les extraits carbonatés obtenus ci-dessus sont à leur tour épuisés à deux reprises avec 250 ml d'hexane, de façon à éliminer toute matière organique neutre. On amène le pH de la phase aqueuse à 6,5 environ, par addition de la quantité suffisante d'acide chlorhydrique à 50 %.

On extrait alors la phase aqueuse à trois reprises avec 500 ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont débarrassées du solvant par évaporation, livrant finalement 141 g d'un produit brut de couleur jaune. On distille ce produit dans une colonne de Vigreux de 15 cm de hauteur, et recueille 130 g de distillat jaune clair, sous la forme d'un liquide mobile, bouillant à 133 °C sous la pression de 0,67 KPa. La pureté est estimée à 99,9 % minimum par chromatographie en phase gazeuse. La densité à 20°C par rapport à l'eau prise à 20°C est de 1,152 et son indice de réfraction à 20°C est de 1,546.

Le spectre infrarouge de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione présente des bandes

intenses caractéristiques à 1663 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} , 1540 cm^{-1} , 1465 cm^{-1} et 1135 cm^{-1} .

Son spectre ultraviolet dans le méthanol présente quant à lui deux maximum d'absorption à 242 nm et 320 nm .

5 Les coefficients d'absorbance respectifs sont de 10940 et 6030 .

Le spectre RMN du proton ^1H fait l'objet du tableau 1 ci-dessous. Il a été obtenu dans le chloroforme deutéré à 400 MHz . Les déplacements δ sont exprimées en partie par million par rapport au TMS.

On observera que tous les pics sortent sous forme de singulet et que le spectre du proton permet de distinguer d'après leurs déplacements, les deux formes tautomères énoliques (Ia) et (Ib), au sein du mélange obtenu par le procédé précédemment décrit.

TABLEAU 1

RADICAL	(Ia) $\delta(\text{ppm})$	(Ib) $\delta(\text{ppm})$
$\text{CH}_3 - \text{O}$	3,92	3,84
$\text{CH}_3 - \text{C} -$ O	2,58	2,67
$\text{CH}_3 - \text{C} = \text{C}$ \ / / \	1,94	1,88
CH_3 C CH_3	1,30	1,42
$-\text{O} - \text{H}$	env. 18,95	env. 18,15

30 Il en est de même pour cette distinction dans le cas du RMN du carbone ^{13}C réalisé à 161 MHz dans le chloroforme deutéré et consigné dans le tableau 2 suivant.

La numérotation des carbones a été effectuée en référence à la formule suivante :

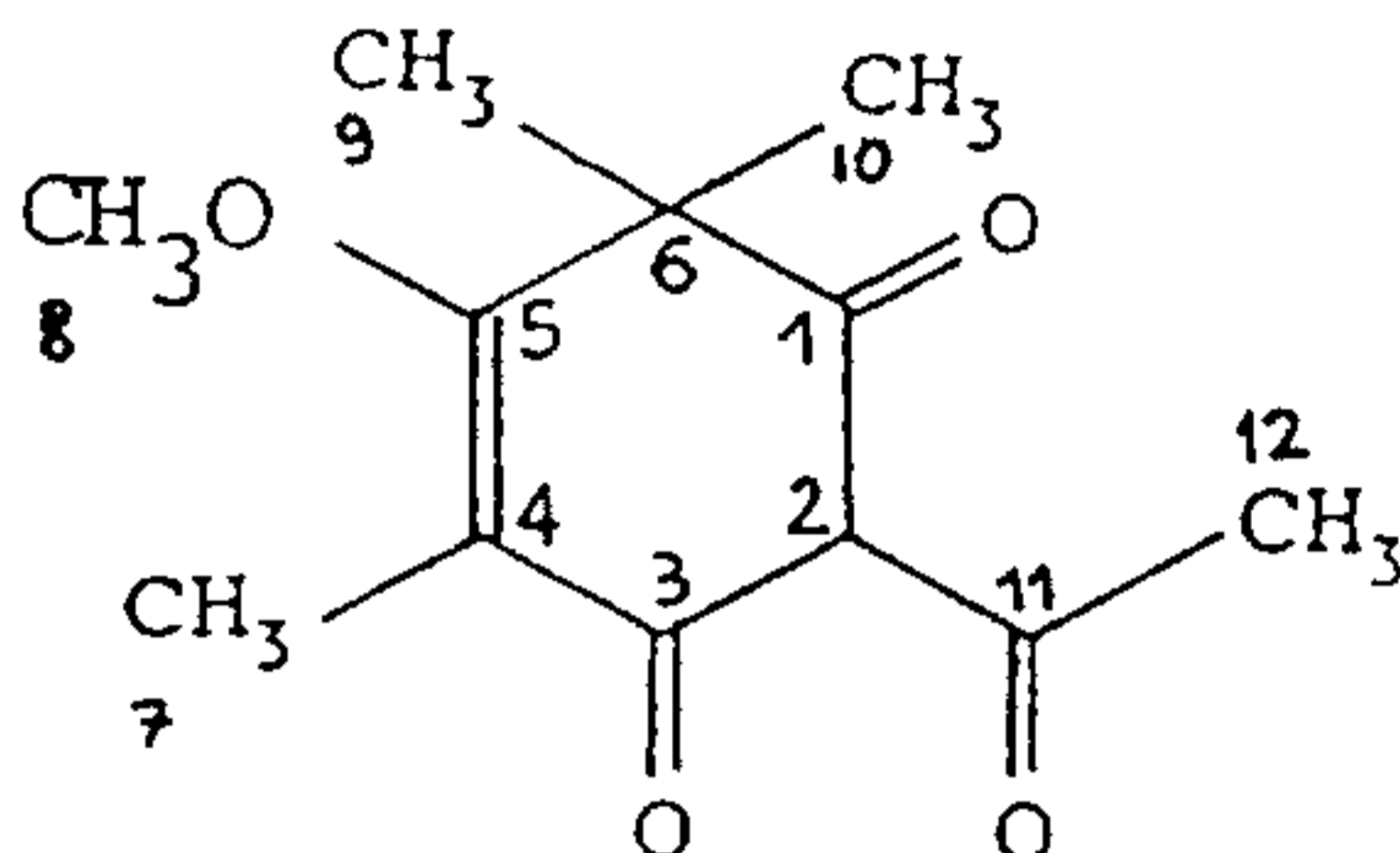


TABLEAU 2

	Atome de carbone	(Ia) δ (ppm)	(Ib) δ (ppm)
5	C - 1	197,7 (a)	197,6 (a)
	C - 2	107,6	109,9
	C - 3	190,6	185,9
	C - 4	112,4	118,4
	C - 5	177,4	170,9
10	C - 6	50,6	45,4
	C - 7	10,3 (b)	9,9 (b)
	C - 8	62,6	62,3
	C - 9	24,7 (c)	24,7 (c)
	C - 10	24,6 (c)	24,6 (c)
15	C - 11	201,6	204,4
	C - 12	28,4	29,7

On notera ici que les valeurs référencées (a), (b) et (c) étant identiques ou très proches, il n'est pas possible de les attribuer avec certitude à des atomes de carbones définis : elles sont interchangeable.

Le tableau 3 illustre le spectre de masse du mélange des formes tautomères (Ia) et (Ib) de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione.

Les rapports de la masse sur la charge m/z des différents pics y sont consignés ainsi que l'intensité

relative de chacun des pics correspondants.

TABLEAU 3

m / z	%
43	100
81	61
224	39
41	34
209	31
139	25
192	25
125	23
67	20
69	19

EXEMPLE 3 : Une autre application particulièrement avantageuse de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione est celle à titre d'agent antibactérien ou antifongique.

En effet, comme illustré dans le tableau 5, l'activité antibactérienne de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione a été testée in vitro sur divers microorganismes aux concentrations de 0,1 % et 0,2 % dans un milieu de culture qui est ici de la gélose.

L'activité a été estimée sur une échelle allant de 0 (aucune activité) à 5 (inhibition totale de la croissance des germes).

TABLEAU 5

Concentration		0,1 %	0,2 %
Microorganismes			
	Staphylococcus epidermidis	2	5
5	Corynebactérium xerosis	2	
	Escherichia coli	1	3
	Pseudomonas aeruginosa	1	2
	Candida albicans	5	
	Penicillium sp.	5	
10	Aspergillus glaucus	5	
	Fusarium soleri	5	

Ces résultats confirment que la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione possède une bonne activité antimicrobienne, particulièrement antibactérienne et antifongique et peut donc être utilisée avantageusement à ce titre.

En particulier, du fait de son activité sur les bactéries de la flore axillaire, combinée à sa faible volatilité (sa pression de vapeur à 25 °C étant voisine de 1,5 micromètres de mercure), la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione a un bon pouvoir de déodorant corporel.

Elle peut ainsi être appliquée à une composition cosmétique telle qu'un déodorant corporel dans les proportions suivantes en poids :

EXEMPLE 4 : Composition cosmétique

On a préparé un déodorant corporel selon la formule suivante :

	- éthanol à 96°	72 %
30	- 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione	0,2 %
	- eau déminéralisée	27,8 %

Cette préparation assure une bonne activité déodorante corporelle d'une durée moyenne de 12 heures pour la majorité des sujets.

Un tel déodorant rejoint les buts fixés pour la présente invention, en ce sens qu'il est composé de substances qui sont toutes naturelles.

EXEMPLE 5 : Variante de l'exemple 2.

On soumet le feuillage partiellement desséché de Melaleuca cajeputi à une extraction par l'hexane vers 50°C, à l'aide d'un extracteur statique tel que ceux qui sont habituellement utilisés dans l'industrie des matières premières pour la parfumerie, puis on soumet le produit obtenu, en solution dans l'hexane, à une extraction au moyen de carbonate de sodium. On continue alors le procédé comme indiqué au stade (C) ci-dessus pour obtenir le produit attendu.

EXEMPLE 6 : Composition cosmétique

On a préparé une crème ayant la composition pondérale suivante :

20	Part A	
	Huile de germe de blé	0,5
	Glycéryl stéarate cetearéth 20	7,0
	PEG 30* glycéryl stéarate	5,0
	Alcool Cétylique	1,0
25	Propyl Paraben	0,1
	BHT	0,05
	Huile de paraffine	6,0
	Substance (I)	3,0
	Part B	
30	Eau déminéralisée	60,0
	Méthyl Paraben	0,15
	Carbopol* 940	0,2
	Glycérine	5,0

* (marques de commerce)

Part C

Eau déminéralisée	11,84
Triéthanolamine	0,16

MODE OPERATOIRE

5 Dans un fondoir en acier inoxydable, on mélange les ingrédients de la phase grasse (A) en portant la température à 80°C.

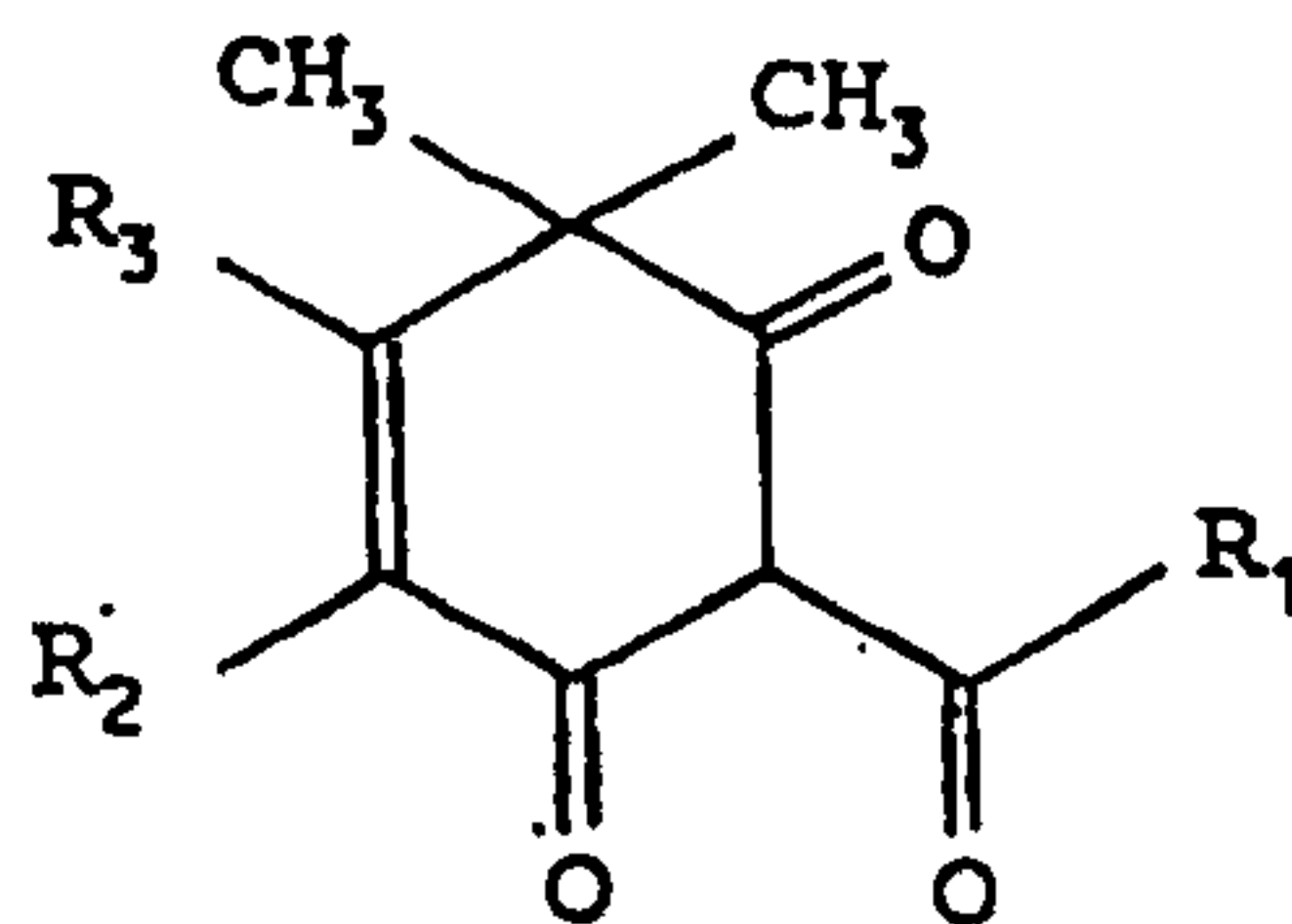
 Dans un autre fondoir on verse le propyl Paraben, le Carbopol en pluie dans l'eau portée à 80°C (sous forte
10 agitation), puis la glycérine.

 On ajoute lentement la phase grasse (60°C) dans la phase aqueuse (B) (60°C), sous agitation (en évitant l'introduction d'air).

 Quand l'émulsion commence à épaissir, on verse
15 lentement la phase (C), puis si désiré un parfum à la dose de 0,2-0,5 % et on homogénéise.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé dérivé de la 6,6 diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (I)



I

10 dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1-C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 , R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy en C_1-C_6 , à titre de filtre solaire.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R_3 est un radical alcoxy en C_1-C_6 .

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que R_3 est un radical méthoxy.

4. Utilisation selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que R_1 est un radical méthyle ou isopropyle, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R_3 est un radical méthoxy.

20

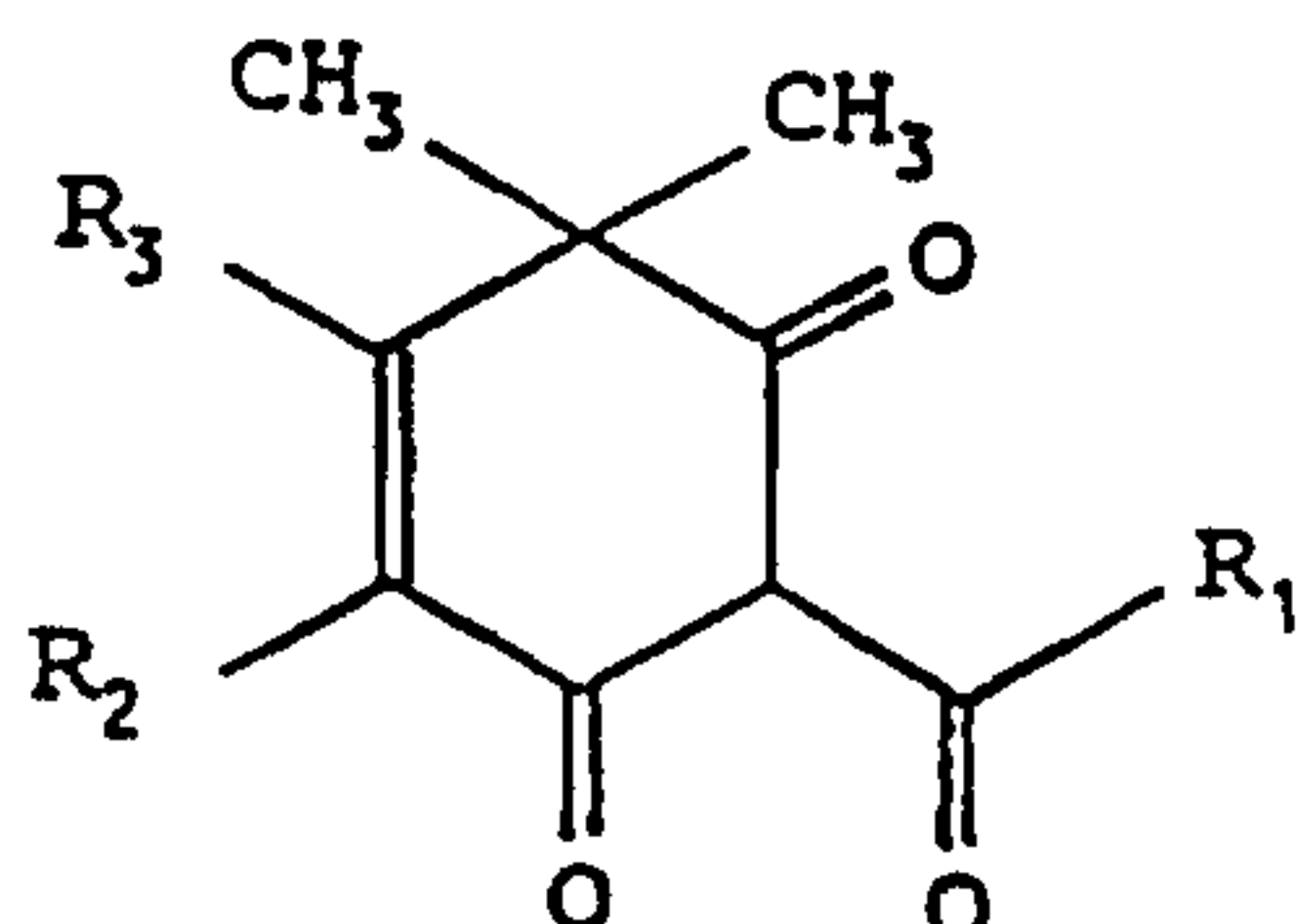
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé est choisi parmi :

- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione,
- la 4,6,6-triméthyl-5-hydroxy-2-n-butyrylcyclohex-4-en-1,3-dione,
- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione,
- la 6,6-diméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, et
- la 6,6-diméthyl-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione.

30

6. Compositions cosmétiques renfermant au moins

un filtre solaire et un excipient cosmétiquement acceptable, caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif au moins un dérivé de la 6,6-diméthyl-2-acylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (I):



I

10 dans laquelle R_1 est un radical alkyle en C_1-C_6 , R_2 est l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_6 , R_3 est un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alcoxy en C_1-C_6 .

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que R_3 est un radical alcoxy en C_1-C_6 .

8. Composition selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que R_3 est un radical méthoxy.

9. Composition selon la revendication 6, 7 ou 8 caractérisée en ce que R_1 est un radical méthyle ou isopropyle, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R_3 est un radical méthoxy.

20

10. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le composé de formule I est choisi parmi :

- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione,

- la 4,6,6-triméthyl-5-hydroxy-2-n-butyrylcyclohex-4-en-1,3-dione,

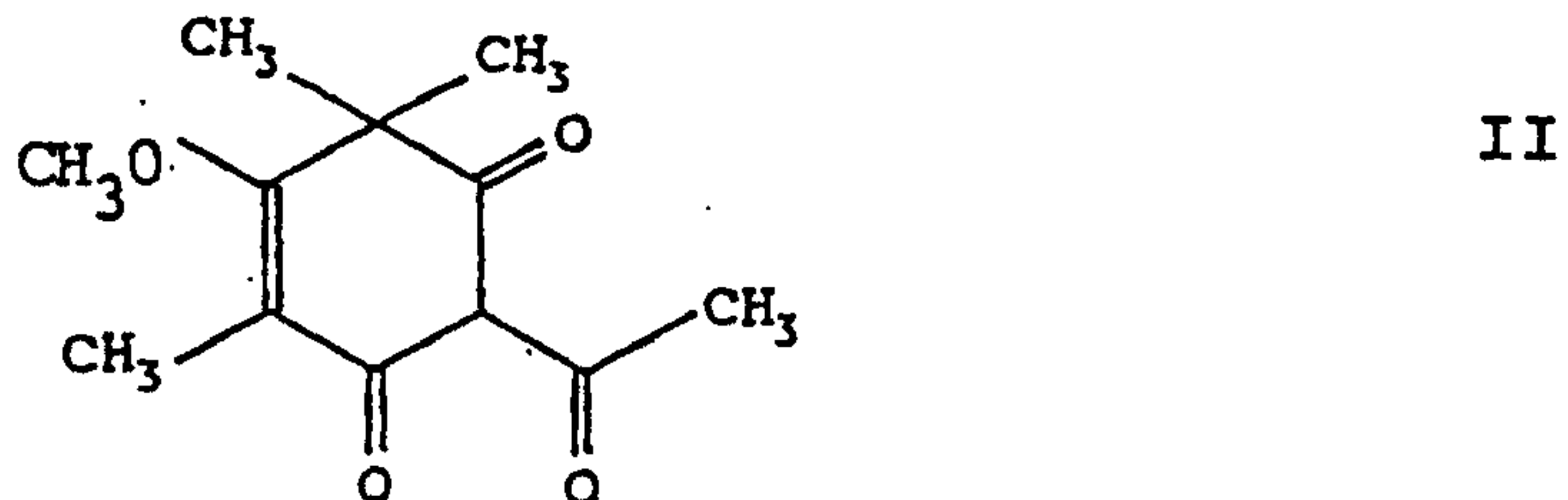
- la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione,

- la 6,6-diméthyl-5-méthoxy-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione, et

30

- la 6,6-diméthyl-2-isobutyrylcyclohex-4-en-1,3-dione.

11. La 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione de formule (II) :



sous l'une quelconque de ses différentes formes tautomères.

10 12. Procédé de préparation de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione caractérisé en ce qu'il consiste à :

(a) ajuster le pH d'une solution d'énolates alcalins de la 4,6,6-triméthyl-5-méthoxy-2-acétylcyclohex-4-en-1,3-dione de façon à libérer les énols correspondants;

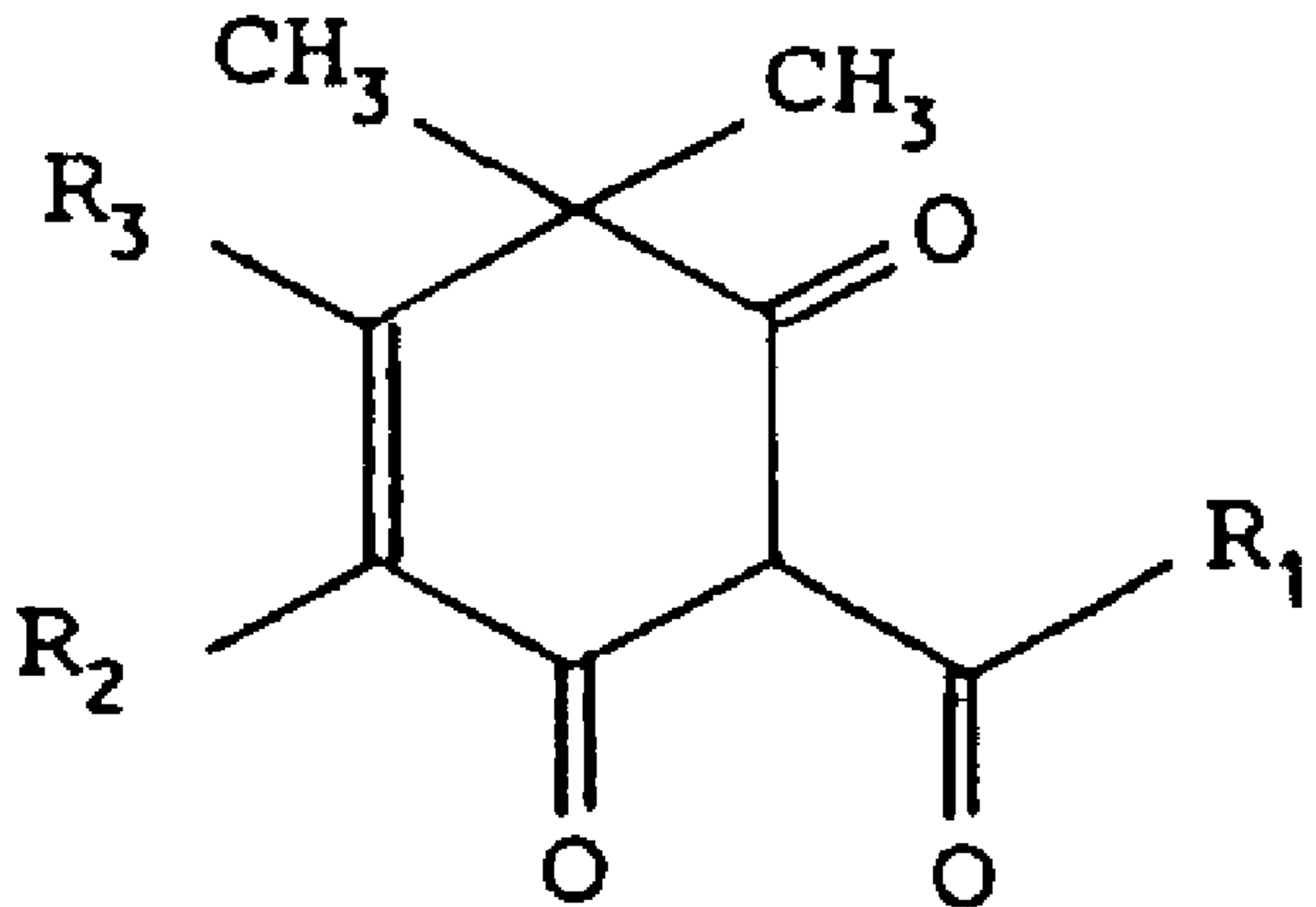
(b) isoler par extraction lesdits énols au moyen d'un solvant, et

(c) purifier ou non lesdits énols par distillation fractionnée sous pression réduite.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la solution d'énolates alcalins est préparée selon un procédé qui consiste à :

20 (d) soumettre du feuillage de *Melaleuca cajuputi*, soit frais ou sec à un entraînement à la vapeur, soit partiellement desséché à une extraction au moyen d'un solvant ;

(e) soumettre le produit obtenu dans l'étape (d), en solution dans un solvant, à une extraction au moyen d'un carbonate alcalin.



I