

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 14754**

---

(54) Nouveaux 8-aminoalkyl-4-alkylisopsoralènes, leur procédé de préparation et composition pharmaceutique les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 493/04; A 61 K 31/365.

(22) Date de dépôt..... 29 juillet 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 29 juillet 1980, n° 06/173 384.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 4-6-1982.

---

(71) Déposant : Société dite : THOMAS C. ELDER, INC., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Kurt D. Kaufman.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,  
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne des composés chimiques doués d'une très bonne activité photosensibilisante, destinés à être utilisés en thérapeutique photochimique.

5 Des psoralènes sont utilisés depuis des années comme agents de photosensibilisation dermique, par exemple dans le traitement du vitiligo. Leur application topique et/ou orale, suivie d'une irradiation par la lumière, entraîne une stimulation de la mélanine, en produisant  
10 ainsi un effet tannant. Ils ont donc aussi été utilisés à des fins cosmétiques de ce genre. Plus récemment, des psoralènes se sont montrés utiles au traitement photochimiothérapeutique du psoriasis, auquel cas ils sont administrés par voie orale ou topiquement aux patients dont la peau  
15 est ensuite exposée à une radiation ultraviolette réglée, par exemple dans un appareil de marque déposée "Psoralite". Un fort pourcentage de rémissions de cette maladie a été obtenu de la sorte.

L'efficacité d'un psoralène pour de tels usages  
20 et à cette fin n'a été attribuée dans le passé qu'à son aptitude à produire de l'érythème sur la peau par irradiation. Des psoralènes ont aussi d'autres usages, et leurs usages de même que leur analyse raisonnée et la théorie sur laquelle ils reposent sont partiellement mis en lumière  
25 dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 124 598 et N° 4 130 568 et ils sont par ailleurs bien connus dans ce domaine grâce à diverses publications déjà existantes.

Assez récemment, il a été démontré que l'érythème produit sur la peau d'un patient ou d'un animal par irradiation par la lumière ultraviolette "A" dans une évaluation ou application "PUVA", après administration de  
30 psoralènes au patient, était associé à la structure linéaire des psoralènes, qui permet à ces derniers de prendre part à des réactions de photocycloaddition avec des doubles  
35 liaisons de bases pyrimidiques de macromolécules telles qu'on en rencontre dans les chaînes complémentaires de l'ADN (acide désoxyribonucléique), de telle manière qu'une seule double liaison du psoralène réagisse pour former

des produits d'addition monofonctionnels ou que deux doubles liaisons du psoralène réagissent de manière à produire deux cycloadditions avec deux molécules séparées de la base pyrimidique, telle que présente dans les chaînes complémentaires de l'ADN, en formant ainsi une réticulation entre chaînes. Ces réticulations intercaténaires se manifestent dans des photoréactions entre des psoralènes hautement générateurs d'érythème et l'ADN. En revanche, certains psoralènes, du fait de leur structure angulaire, peuvent n'impliquer, pour des raisons géométriques, que l'un des deux sites photoréactifs, en effectuant ainsi une unique cycloaddition avec une seule des deux chaînes complémentaires de l'ADN. En d'autres termes, des psoralènes peuvent former dans la photoréaction avec l'ADN un seul ou deux produits d'addition monofonctionnels et bifonctionnels et cette capacité varie avec le type de psoralène impliqué, certains composés ne formant essentiellement que des produits d'addition monofonctionnels tandis que d'autres forment seulement ou principalement des produits d'addition bifonctionnels ou des réticulations entre chaînes. La capacité de formation de produits d'addition uniquement monofonctionnels et non bifonctionnels, ou tout au moins la minimisation d'une cycloaddition bifonctionnelle ou de la formation d'un produit d'addition bifonctionnel, est à présent considérée comme avantageuse du fait que les conséquences résultant de l'altération bifonctionnelle sont considérées comme étant plus graves du point de vue de la restauration biologique que les conséquences dérivant d'une cycloaddition monofonctionnelle ou des effets de produits d'addition. Cela signifie au moins qu'il n'est plus nécessaire qu'un composé produise des effets bifonctionnels intenses, comme cela est mis en évidence par un haut degré d'érythème dans des méthodes d'essais classiques, mais qu'il est suffisant qu'il donne des produits d'addition monofonctionnels ou une simple cycloaddition sans réticulation intercaténaire en ADN. Des composés aptes à produire uniquement ou tout au moins principalement des produits d'addition monofonctionnels, se sont néanmoins

montrés efficaces dans le traitement du psoriasis et dans la production d'autres effets désirables, bien qu'ils ne provoquent pas de réticulations intercaténares. En outre, on a constaté que des psoralènes possédaient une réactivité  
5 envers les acides ribonucléiques (ARN) et en conséquence, les nouveaux psoralènes trouvent une application dans l'étude de structures secondaires d'acides nucléiques, comme inhibiteurs de réplication de l'ARN, dans l'inactivation de virus, de même que dans la thérapeutique photo-  
10 chimique du psoriasis, toutes ces applications ayant de l'importance.

Les tests classiques et les méthodes d'essais et leur importance, sont entièrement mis en lumière dans les publications suivantes : F. Dall'Acqua, S. Marciani,  
15 G. Rodighiero : Interstrand Cross-linkages occurring in the photoreaction between psoralen and DNA. FEBS letters 9, 121 (1970) ; F. Dall'Acqua, S. Marciani, L. Ciavatta, G. Rodighiero : Formation of interstrand cross-linkings in the photoreactions between furocoumarins and DNA. Zeitschrift  
20 Naturforsch. 26b, 561 (1971) ; Baccichetti et collaborateurs, Z. Naturforsch. 34c, 811-814 (1979) ; Bordin et collaborateurs, Biochimica et Biophysica Acta 447, 249-259 (1976) ; Baccichetti et collaborateurs, Experientia 35, 183 (1979) ; voir également les brevets des Etats-Unis d'Amérique  
25 N° 4 124 598 et N° 4 130 568 précités, de même que Hearst et collaborateurs, Nucleic Acids Res. 1977, 4(5), 1339-1347 ; Isaacs et collaborateurs, Biochemistry 1977, 16 (6), 1058-1064 ; Shen et collaborateurs, J. Mol. Biol. 1977, 116(4), 661-679 ; et Johnson et collaborateurs, Science 1977,  
30 197(4306), 906-908.

Les composés de la présente invention, qui possèdent la caractéristique, lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement PUVA, de former uniquement ou essentiellement des produits d'addition monofonctionnels, trouvant  
35 donc des applications selon les modalités ci-dessus, notamment dans le traitement photochimique du psoriasis, doivent donc s'ajouter de façon appréciable à l'arsenal de médicaments utiles dont dispose le médecin.

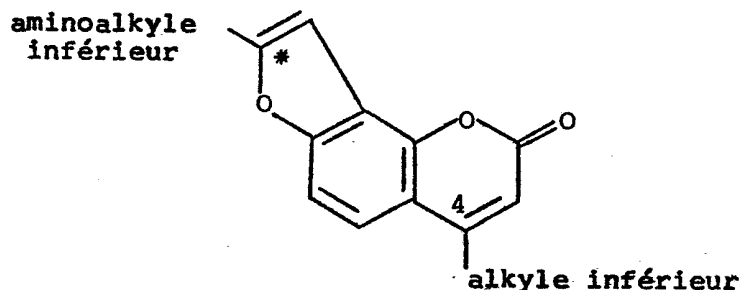
L'un des buts de l'invention est de trouver des composés nouveaux du type isopsoralène. Un autre but de l'invention est de trouver de nouveaux composés du type isopsoralène à structure remarquable, qui possèdent des caractéristiques bénéfiques ou améliorées comparativement aux psoralènes de structure différente. Un autre objet de l'invention est de trouver de nouveaux isopsoralènes doués de caractéristiques bénéfiques ou améliorées de photosensibilisation conformément aux critères établis ci-dessus. Un autre but de la présente invention est d'offrir des isopsoralènes nouveaux doués de caractéristiques bénéfiques ou améliorées de photosensibilisation, présentant une toxicité relativement faible et ayant une structure essentiellement différente de celle des psoralènes connus, dont les propriétés bénéfiques étaient imprévisibles sur la base des relations entre structure et activité que l'on connaissait.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention ressortiront de la description détaillée qui va suivre.

La présente invention a trait à des 8-amino-alkyl-4-alkylisopsoralènes doués d'une activité photosensibilisante bénéfique ou exaltée, notamment une activité orale et topique, de même qu'une faible toxicité comparativement à des psoralènes de structure différente. Elle concerne en particulier des 4-(alkyle inférieur)-8-amino-(alkyle inférieur)-isopsoralènes à fonction amino primaire en particulier des 4-(alkyle inférieur)-8-aminométhylisopsoralènes et notamment le 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène et ses sels. Il y a lieu de remarquer que les composés de l'invention ne portent pas de substituant méthyle ou méthoxy sur l'atome de carbone en position 8 comme dans les composés connus tels que le trisoralène (4,5',8-triméthylpsoralène), le 8-méthoxypsoralène ou les composés décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 124 598 et N° 4 130 568 précités. Aucun substituant sur l'atome de carbone 4' n'est essentiel, comme dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 124 598 précité.

Toutefois, un groupe 8-aminoalkyle inférieur est remarquablement présent, avec le noyau particulier de l'isopsoralène, ni l'un ni l'autre n'existant dans les composés des références ci-dessus. Ces composés nouveaux sont caractérisés par une excellente activité de photosensibilisation d'après certains des critères définis ci-dessus, ainsi que par une toxicité relativement faible.

Les composés de l'invention sont des 4-(alkyle inférieur)-8-amino(alkyle inférieur)isopsoralène à fonction amino primaire de formule :



dans laquelle "alkyle inférieur" désigne de préférence le reste méthyle, ces composés pouvant aussi être appelés 4-(alkyle inférieur)-5'-aminoalkylisopsoralènes ou 4-(alkyle inférieur)-5'-aminoalkylangélicines, l'atome de carbone en position 8 ou 5' étant désigné par un astérisque.

Les Préparations et les Exemples ci-après ne sont donnés qu'à titre d'illustration.

Les 4,8-dialkylisopsoralènes de départ et leur procédé de préparation sont connus (K.D. Kaufman, J. Org. Chem. 26, 117 (1961), (Ref. 2)). Leur préparation s'effectue à partir d'une 7-allyloxy-4-alkylcoumarine connue en passant par une 8-allyl-7-hydroxy-4-alkylcoumarine connue dont on connaît également le procédé de préparation (voir W. Baker et O.M. Lothian, J. Chem. Soc. 628 (1935) (Ref. 1)). Conformément à l'invention, des variations des groupes alkyle dans le produit final sont effectuées par des variations portant sur le 4,8-dialkylisopsoralène de départ, les autres étapes réactionnelles restant les mêmes.

La chromatographie sur couche mince a été effectuée sur des lames de gel de silice 254 "Analtech" à support de verre, de 250 micromètres, en utilisant un mélange de benzène et de 2-butanone à 17:3. L'analyse par résonance magnétique nucléaire a été effectuée sur un appareil "Perkin Elmer" Modèle R-24B. Aucun point de fusion n'a été corrigé.

4-METHYL-8-AMINOMETHYLISOPSORALENE

- 10 7-Allyloxy-4-méthylcoumarine. On ajoute 70,00 g (0,397 mole) de 7-hydroxy-4-méthylcoumarine, 140 g (1,01 mole) de  $K_2CO_3$  anhydre et 100 ml (1,15 mole) de bromure d'allyle à 2,0 l d'acétone de qualité réactive. On fait refluer le mélange laiteux pendant 16 heures en agitant par le dessus,
- 15 on laisse refroidir à la température ambiante et on filtre. La matière solide est lavée une fois avec 150 ml d'acétone de qualité réactive, le filtrat et la liqueur de lavage sont rassemblés et le filtrat total résultant est concentré à sec à l'évaporateur rotatif en donnant 84,2 g (rendement 98 %) de 7-allyloxy-4-méthylcoumarine. Le produit brut fond à 100,0-101,5°C (la littérature (référence 1) indique 101°C), il présente une seule tache dans la chromatographie sur couche mince et il est utilisé dans l'étape suivante.
- 25 8-Allyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine. On dissout 83,5 g (0,381 mole) de 7-allyloxy-4-méthylcoumarine brut dans 250 ml de diéthylaniline en chauffant et on fait refluer la solution pendant 2 heures. Après refroidissement de la solution et précipitation d'un peu de produit, on ajoute
- 30 760 ml d'éther de pétrole (point d'ébullition 30-60°C). Il se forme un précipité brun que l'on recueille par filtration, qu'on lave avec 3 petites portions d'éther de pétrole et qu'on sèche sous vide pour obtenir le produit brut. Par recristallisation dans 600 ml de EtOH à 95 %, on obtient le produit pur (53,5 g, récupération 74 %, rendement 65 %) fondant à 192,5-195,0°C (la littérature indique 193-194°C). La chromatographie sur couche mince présente une seule tache.

7-Acétoxy-4-méthyl-8-allylcoumarine. On fait refluer pendant 4 heures en agitant à l'aide d'un agitateur magnétique une solution de 61,0 g (0,282 mole) de 8-allyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine et d'une petite quantité d'acétate de sodium anhydre dans 480 ml d'anhydride acétique bouillant. Le mélange brun refroidi est ensuite versé dans 1750 ml d'eau, sous agitation à l'aide d'un agitateur magnétique. On maintient le mélange sous agitation pendant une demi-heure. Un précipité brun est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché sous vide, et on obtient ainsi 68,5 g (rendement 94 %) de 7-acétoxy-4-méthyl-8-allylcoumarine fondant à 98,8-99,8°C (la littérature, (référence 2) indique 87-87,5°C).

7-Acétoxy-4-méthyl-8-(2',3'-dibromopropyl)coumarine. On ajoute goutte à goutte une solution de 42,27 g (0,264 mole) de brome dans 150 ml de chloroforme à une solution sous agitation de 68,3 g (0,264 mole) de 7-acétoxy-4-méthyl-8-allylcoumarine dans 300 ml de chloroforme. Après que la totalité de la solution de brome dans le chloroforme a été ajoutée, on maintient le mélange sous agitation pendant 5 minutes puis on chasse le chloroforme à l'évaporateur rotatif pour obtenir 108,1 g (rendement 98 %) de 7-acétoxy-4-méthyl-8-(2',3'-dibromopropyl)coumarine brut fondant à 145-148°C (la littérature (référence 2) indique 156-157°C)).

4,8-Diméthylisopsoralène. On ajoute une solution de 29,8 g (1,296 mole) de sodium dans 1400 ml d'éthanol absolu anhydre à 108,1 g (0,259 mole) de 7-acétoxy-4-méthyl-8-(2',3'-dibromopropyl)coumarine. On fait refluer le mélange pendant une heure et on l'agite pendant 45 minutes à l'aide d'un agitateur magnétique. Le mélange refroidi est versé dans un mélange de 2800 g de glace et de 2800 ml de HCl à 3,5 % et le tout est agité. On recueille un précipité jaune par filtration, on le lave premièrement avec trois portions (600 ml) de NaOH à 5 %, deuxièmement avec une portion (600 ml) de HCl à 3,5 %, troisièmement avec trois portions (600 ml) d'eau puis on le sèche sous vide pour obtenir 48,6 g de 4,8-diméthylisopsoralène

(rendement 87,6 %, point de fusion 160-174°C). La recristallisation dans 1500 ml d'éthanol à 95 % donne le produit pur (33,7 g, récupération 68 %, rendement 61 %) fondant à 176-178°C (la littérature (référence 2) indique 182-183°C).

- 5 4-Méthyl-8-bromométhylisopsoralène. On ajoute 26,34 g (0,148 mole) de N-bromosuccinimide et 3,58 g (0,0148 mole) de peroxyde de dibenzoyle à une solution de 31,70 g (0,148 mole) de 4,8-diméthylpsoralène dans 3200 ml de  $\text{CCl}_4$  bouillant. Le mélange au reflux est contrôlé à 10 l'aide de papier à l'amidon et à l'iodure de potassium et un test négatif est obtenu au bout de trois heures. Le mélange bouillant est ensuite filtré et le filtrat chaud de couleur jaune est refroidi et maintenu à 0°C pendant 48 heures. On recueille des cristaux jaunes par filtration, 15 on les lave avec 200 ml de  $\text{CCl}_4$  froid, on les reprend dans 2100 ml de  $\text{CHCl}_3$  et on extrait la solution avec quatre portions (1500 ml) d'eau. La phase chloroformique est déshydratée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif en donnant 29,7 g (rendement 68 %) de 4-méthyl-8-bromométhylisopsoralène fondant 20 à 211-214°C. Par sublimation sous vide, on obtient un petit échantillon analytique fondant à 215,5-217,0°C.
- RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52(s,3, $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  4,61 (s,2,- $\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $\delta$  6,25(s,1, $\text{C}_3\text{H}$ ),  $\delta$  7,08(s,1, $\text{C}_9\text{H}$ ),  $\delta$  7,36(d,1,J=9Hz, $\text{C}_6\text{H}$ ), 25  $\delta$  7,51(d,1,J=8Hz, $\text{C}_5\text{H}$ ).

| Analyse :                                                   | C(%)  | H(%) | Br(%) |
|-------------------------------------------------------------|-------|------|-------|
| Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$ : | 53,26 | 3,09 | 27,27 |
| Trouvé :                                                    | 53,33 | 3,06 | 27,20 |

- 30 8-Phtalimidométhyl-4-méthylisopsoralène. On ajoute 29,2 g (99,6  $\mu\text{moles}$ ) de 8-bromométhyl-4-méthylisopsoralène et 22,13 g (119,0  $\mu\text{moles}$ ) de phtalimide de potassium à 2340 ml de diméthylformamide. Au bout de 14 heures à 100°C, on concentre la solution de couleur brun foncé à l'évaporateur rotatif jusqu'à l'obtention d'une pâte de couleur 35 brun foncé qu'on lave avec trois portions de 600 ml d'eau et qu'on recueille par filtration.

Par recristallisation dans 900 ml d'acide acétique cristallisable (dont on a réduit le volume par ébullition à 400 ml), on obtient 24,2 g (rendement 68 %) de 8-phtalimidométhyl-4-méthylisopsoralène fondant à 248-250°C. On obtient par sublimation sous vide un petit échantillon analytique fondant à 274-276°C.

| Analyse :                         | C(%)  | H(%) | N(%) |
|-----------------------------------|-------|------|------|
| Calculé pour $C_{21}H_{13}O_5N$ : | 70,19 | 3,65 | 3,90 |
| Trouvé :                          | 70,13 | 3,68 | 3,68 |

- 10 4-Méthyl-8-aminométhylisopsoralène. 23,7 g (66 mmoles) de 8-phtalimidométhyl-4-méthylisopsoralène et 30,14 ml (31,04 g , 620 mmoles) d'hydrate d'hydrazine à 85 % sont ajoutés dans l'ordre indiqué à 2,8 l d'éthanol à 95 %. On fait refluer le mélange pendant trois heures et demie.
- 15 Un contrôle par chromatographie sur couche mince montre que la réaction est achevée au bout de trois heures. La solution de couleur orangée est concentrée à l'évaporateur rotatif en donnant un précipité jaune. On ajoute 500 ml de solution aqueuse saturée de  $NaHCO_3$  et on extrait la
- 20 solution brune résultante avec trois portions (600 ml) de  $CHCl_3$ . Les extraits chloroformiques sont rassemblés et extraits d'abord avec une portion (600 ml) puis avec deux portions (200 ml) de HCl (1F). Les extraits chlorhydriques sont rassemblés, rincés avec 100 ml de chloroforme
- 25 puis du bicarbonate de sodium solide est ajouté jusqu'à pH 6. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8. Un précipité jaune est recueilli par filtration et séché sous vide en donnant le bicarbonate de 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène
- 30 (13,6 g; point de fusion 167-169°C). L'analyse de cette matière est indiquée ci-dessous. Le bicarbonate est dissous dans HCl (1F, 200 ml) puis de l'hydroxyde de sodium (20 %) est ajouté jusqu'à pH 10. Un précipité jaune qui se forme dans la phase aqueuse est extrait au chloroforme
- 35 avec trois portions (500 ml) de  $CHCl_3$ . Les extraits chloroformiques sont rassemblés, déshydratés sur  $Na_2SO_4$  anhydre et évaporés à l'évaporateur rotatif en donnant

- le 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène (8,4 g, rendement 56 %, point de fusion 167-169°C). Par sublimation sous vide, on obtient un petit échantillon analytique fondant à 167-169°C. L'analyse par chromatographie sur couche mince montre une seule tache. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57 (s, 2 ;  $\text{NH}_2$ ),  $\delta$  2,43 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  3,98 (s, 2,  $\text{CH}_2$ ),  $\delta$  6,19 (s, 1,  $\text{C}_3\text{H}$ ),  $\delta$  6,80 (s, 1,  $\text{C}_9\text{H}$ ),  $\delta$  7,25 (d, 1,  $\text{J}=\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{H}$ ),  $\delta$  7,40 (d, 1,  $\text{J}=\text{Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{H}$ ).

|    |                                                                 |       |      |      |
|----|-----------------------------------------------------------------|-------|------|------|
|    | Analyse du bicarbonate d'amine :                                | C(%)  | H(%) | N(%) |
|    | Calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$ : | 62,30 | 4,65 | 5,38 |
| 10 | Trouvé :                                                        | 62,44 | 4,64 | 5,42 |

|  |                                                               |       |      |      |
|--|---------------------------------------------------------------|-------|------|------|
|  | Analyse de l'amine :                                          | C(%)  | H(%) | N(%) |
|  | Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ : | 68,11 | 4,84 | 6,11 |
|  | Trouvé :                                                      | 68,17 | 4,82 | 6,05 |

- 15 4-ETHYL-8-AMINOMETHYLISOPSORALENE. En procédant de la manière indiquée ci-dessus mais en partant de 4-éthyl-8-méthylisopsoralène dans l'étape 6 ou de 7-allyloxy-4-éthylcoumarine dans l'étape 2, on produit le composé indiqué dans le titre.
- 20 4-PROPYL-8-AMINOMETHYLISOPSORALENE. En suivant le mode opératoire indiqué ci-dessus mais en partant de 4-propyl-8-méthylisopsoralène dans l'étape 6 ou de 7-allyloxy-4-propylcoumarine dans l'étape 2, on produit le composé indiqué dans le titre.
- 25 4-METHYL-8-(1-AMINOETHYL) ISOPSORALENE. En suivant le mode opératoire indiqué ci-dessus mais en partant de 4-méthyl-8-éthylisopsoralène dans l'étape 6 ou du prédécesseur intermédiaire choisi dans une étape précédente, on produit le composé indiqué dans le titre.
- 30 En suivant de même les indications données ci-dessus, d'autres variations dans le choix des matières de départ permettent d'obtenir encore d'autres 4-(alkyle inférieur)-8-amino(alkyle inférieur)isopsoralènes entrant dans le cadre de l'invention, dans lesquels l'un des deux

groupes alkyle inférieurs ou ces deux groupes varient. Le terme "alkyle inférieur" utilisé dans le présent mémoire désigne des radicaux ou des groupes à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 8 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, etc.

Lorsqu'on isole des composés de l'invention sous la forme d'un sel d'addition d'acide, l'acide est de préférence choisi de manière qu'il contienne un anion qui est non toxique et pharmacologiquement acceptable, tout au moins aux doses thérapeutiques usuelles. Des sels représentatifs qui sont inclus dans ce groupe préféré sont les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, acétates, phosphates, nitrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, lactates, citrates, tartrates ou bitartrates et maléates. D'autres acides conviennent également et peuvent être utilisés le cas échéant. Par exemple, les acides fumarique, benzoïque, ascorbique, succinique, salicylique, bis-méthylènesalicylique, propionique, gluconique, malique, malonique, mandélique, cinnamique, citraconique, stéarique, palmitique, itaconique, glycolique, benzènesulfonique et sulfamique peuvent aussi être utilisés comme acides formant des sels d'addition.

#### PHARMACOLOGIE

L'activité de biophotosensibilisation des composés de l'invention est minimale dans le test de réponse érythémateuse conformément à la méthode décrite par Pathak et Fitzpatrick dans J. Invest. Dermatol., 32, 509-518 (1959), intitulé "Bioassay of Natural and Synthetic Furocoumarins (Psoralens)", et dans les versions modifiées classiques de ce test que l'on utilise ordinairement. Toutefois, comme on utilise dans le présent mémoire l'expression "activité de biophotosensibilisation" de même que l'expression "sensibilité photochimique sur la peau d'un mammifère" et le terme "photosensibilisant" ou "photosensibilisation" de même que le terme "photochimiothérapie", les composés de l'invention sont des agents

biophotosensibilisants actifs dans la mesure où ils produisent uniquement ou tout au mieux une prépondérance de monoaddition ou d'addition monofonctionnelle dans les tests classiques de photoréactivité de l'ADN, cette addition monofonctionnelle s'opposant à une réticulation intercaténaire comme indiqué dans ce qui précède. Les composés sont par conséquent très utiles dans l'étude détaillée de réactions et de structures secondaires d'acides nucléiques et comme inhibiteurs de réplication de l'ARN, et il est indiqué de les utiliser dans l'inactivation de virus de même que dans la photochimiothérapie du psoriasis par la méthode PUVA, dans laquelle ils se révèlent tout aussi efficaces que de nombreux sporalènes déjà utilisés, sans production d'érythème excessif, voire même sans érythème, ce qui dépend naturellement de nombreux facteurs tels que la dose d'irradiation utilisée, la quantité d'agent photosensibilisant, le mode d'utilisation topique ou oral et les sensibilités individuelles de la peau des mammifères soumis au traitement PUVA, y compris naturellement des êtres humains, pour lesquels le psoriasis est une maladie remarquable. Les composés sont donc utiles à toutes les fins mentionnées ci-dessus, mais notamment pour créer une sensibilité photochimique sur la peau d'un mammifère, les termes utilisés dans le présent mémoire n'étant pas limités à la production d'un érythème sur la peau. Ils sont efficaces tant par voie orale que topique, et le mode de production d'une sensibilité photochimique sur la peau d'un mammifère consiste simplement à administrer oralement ou topiquement audit mammifère une dose photosensibilisante efficace d'un composé de l'invention. Lorsque le sujet est ensuite exposé à une radiation ultraviolette, notamment une radiation ultraviolette "A", dans la plage ne produisant pas de brûlure, des produits monofonctionnels d'addition sont formés et le psoriasis est atténué chez des patients humains, comme indiqué ci-dessus. D'autres utilisations des composés de la présente invention ont aussi été indiquées dans ce qui précède.

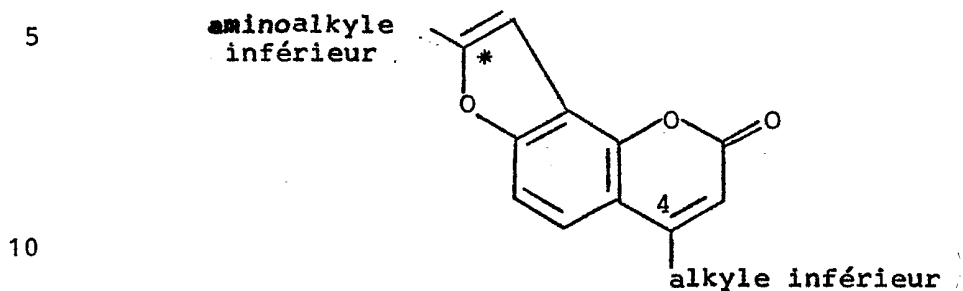
Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention peuvent être utilisées avantageusement pour produire une sensibilité photochimique sur la peau d'un mammifère, notamment d'un patient ou d'un sujet humain, et comprennent une quantité efficace d'un composé de l'invention en association avec un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions sont bien connues dans l'art antérieur, et on peut se référer là encore aux brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 124 598 et N° 4 130 568 précités pour des exemples représentatifs et des commentaires les concernant. Le mode de préparation de ces compositions est entièrement classique dans l'art antérieur. Pour le traitement oral du psoriasis, l'ingrédient actif est généralement formulé en comprimés ou en capsules de gélatine. Dans ce cas, le diluant peut éventuellement être supprimé, bien qu'il soit généralement présent. Pour une application topique, on peut préparer et utiliser des solutions ou des pommades. On peut les formuler avec l'un quelconque de divers supports pharmaceutiquement acceptables, comme cela est connu en pharmacie. L'administration peut s'effectuer par exemple sous la forme de comprimés, de capsules, de poudres, de sirops ou de solutions, ou comme on l'a déjà indiqué sous la forme de pommades, de crèmes ou de solutions à usage topique. Pour la préparation de comprimés, les adjuvants usuels pour comprimés tels que l'amidon de maïs la fécule de pomme de terre, le talc, le stéarate de magnésium, la gélatine, le lactose, les gommes, etc. peuvent être utilisés, mais on peut aussi utiliser d'autres adjuvants pharmaceutiques pour la formation de comprimés, pourvu simplement qu'ils soient compatibles avec l'ingrédient actif. En général, la posologie orale couvre un intervalle de 10 mg à environ 50 mg par kilogramme de poids corporel, une dose de l'ordre d'environ 20 mg/kg étant généralement préférée. Cette administration et ce choix de la posologie et de la dose unitaire sont naturellement déterminés conformément aux principes médicaux établis et sous la surveillance du médecin chargé du traitement

PUVA impliqué. Pour une utilisation topique, une quantité efficace de l'ingrédient actif par unité de surface est seule impliquée, et c'est par exemple sous la forme d'une solution, suspension ou pommade à 1 %, appliquée par

5 exemple en quantité de l'ordre de 0,1 ml/cm<sup>2</sup>, conjointement avec un véhicule tel que l'éthanol ou d'autres véhicules du type déjà mentionné.

REVENDICATIONS

1. Un 4-(alkyle inférieur)-8-amino-(alkyle inférieur)-isopsoralène à fonction amino primaire, de formule :



dans laquelle "alkyle inférieur" désigne de préférence un  
reste méthyle, ou un sel non toxique acceptable du point  
15 de vue pharmacologique de ce composé.

2. Un 4-(alkyle inférieur)-8-aminométhylisopsoralène suivant la revendication 1.

3. Le 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène ou son bicarbonate suivant la revendication 1.

20 4. Composition pharmaceutique destinée à produire une sensibilité photochimique sur la peau d'un mammifère, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé suivant la revendication 1 et un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

25 5. Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce que le composé est un 4-(alkyle inférieur)-8-aminométhylisopsoralène.

6. Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce que le composé est le 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène.

30 7. Procédé de production d'un 4-(alkyle inférieur)-8-amino-(alkyle inférieur)-isopsoralène à fonction amino primaire ou d'un sel d'addition d'acide de ce composé, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un 4-(alkyle inférieur)-8-imido-(alkyle inférieur)-isopsoralène à une  
35 hydrazinolyse pour produire le 4-(alkyle inférieur)-8-amino-(alkyle inférieur)-isopsoralène à fonction amino primaire correspondant.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le produit est un 4-(alkyle inférieur)-8-amino-méthylisopsoralène et la matière de départ est un 4-(alkyle inférieur)-8-imidométhylisopsoralène.

5 9. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le produit est le 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène et la matière de départ est le 4-méthyl-8-phtalimidométhylisopsoralène.

10 10. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le produit est le bicarbonate de 4-méthyl-8-aminométhylisopsoralène et la matière de départ est le 4-méthyl-8-phtalimidométhylisopsoralène.