

Brevet N° **86383**  
 du 4 avril 1986  
 Titre délivré: **7 083 107**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société anonyme dite: L'OREAL S.A., 14, rue Royale à (1)  
75008 Paris, France, représentée par Maître Alain RUKAVINA,  
avocat-avoué, demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la Foire, (2)  
 agissant en sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce quatre avril 1986 quatre-vingt-six (3)  
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:  
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Nouveaux dérivés de chromane et du thiochromane, leur procédé  
de préparation et compositions médicamenteuse et cosmétique  
les contenant"

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 28 mars 1986

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
 le 4 avril 1986

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

Monsieur Gérard LANG, 44, avenue Lacour, 95210 Saint Gratien; Monsieur  
Guy SOLLADIE, 4, rue d'Oslo, 67000 Strasbourg; Monsieur Serge  
FORESTIER, 14, Hameau des Lauriers, 77410 Claye-Souilly; Monsieur Alain  
LAGRANGE, 29, rue Auguste Renoir, 78400 Chatou; tous en France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
 (6) // déposée(s) en (7) //  
 le // (8)

au nom de // (9)

élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
10A, boulevard de la Foire (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois. (11)

Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du:

à 15.00 heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes,  
 p. d.

M E M O I R E   D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

B R E V E T   D ' I N V E N T I O N

au Grand-Duché de LUXEMBOURG

au nom de: L'OREAL S.A.

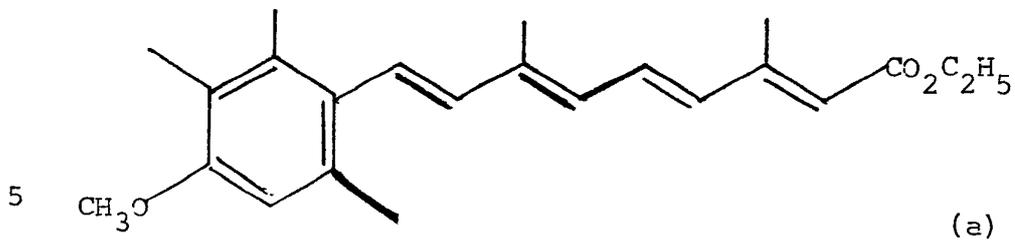
pour: "Nouveaux dérivés du chromane et du thiocrhomane,  
leur procédé de préparation et compositions médicamenteuse  
et cosmétique les contenant"

---

NOUVEAUX DERIVES DU CHROMANE ET DU THIOCHROMANE, LEUR  
PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS MEDICAMENTEUSE  
ET COSMETIQUE LES CONTENANT -

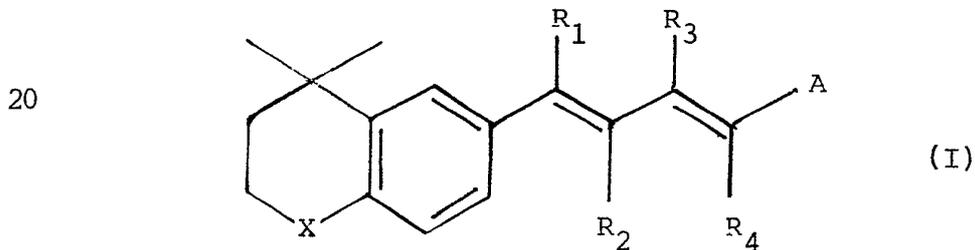
La présente invention concerne de nouveaux compo-  
5 sés chimiques constitués par des dérivés du chromane et du  
thiochromane, ainsi que le procédé de préparation permet-  
tant d'obtenir ces nouveaux composés. La présente inven-  
tion concerne aussi l'utilisation de ces nouveaux composés  
soit en cosmétique, soit en médecine humaine etvétéri-  
10 naire, comme préparations pharmaceutiques, notamment dans  
le traitement des affections dermatologiques liées à un  
désordre de la kératinisation (différenciation, proliféra-  
tion), dans le traitement des affections dermatologiques,  
ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergi-  
15 que, dans le traitement de certaines affections rhumatis-  
males comme le psoriasis rhumatoïde, dans le traitement de  
l'atopie cutanée ou respiratoire, des maladies de dégénéres-  
cence du tissu conjonctif et des tumeurs, ainsi qu'en ophtal-  
mologie, notamment dans le traitement des cornéopathies.

L'action thérapeutique de la vitamine A sous sa  
20 forme acide, aldéhyde ou alcool est bien connue en derma-  
tologie (voir, à cet égard, la publication "EXPERIENTIA",  
volume 34, pages 1105-1119 (1978)) ; cette action dans le  
traitement des proliférations cutanées, de l'acné, du  
psoriasis et des affections analogues sera désignée ci-  
25 après par l'expression générique "action de type 'rétinoïde"  
On a constaté que des produits ayant une structure analogue à  
la vitamine A présentaient également une action de type  
rétinoïde, mais que l'effet secondaire d'hypervitaminose  
toxique pouvait, pour certains composés, être multiplié  
30 par un facteur plus petit que le facteur multiplicatif de  
l'effet rétinolique recherché (voir, à cet égard, "EUR. J.  
MED. CHEM. - CHIMICA THERAPEUTICA, Janvier-Février 1980,  
15, n° 1, pages 9-15) ; P. Loeliger et coll. ont décrit,  
dans cette dernière publication, un dérivé de formule (a) :



10 On a constaté, selon l'invention, que l'on pouvait remplacer le noyau benzénique du composé susindiqué par un noyau chromane ou thiochromane et que l'on pouvait prévoir d'autres substitutions sur la chaîne latérale dudit composé, sans perdre pour cela le bénéfice de l'action de type rétinoïde.

15 La présente invention a donc d'abord pour objet le produit industriel nouveau que constitue un nouveau composé chimique correspondant à la formule générale (I)



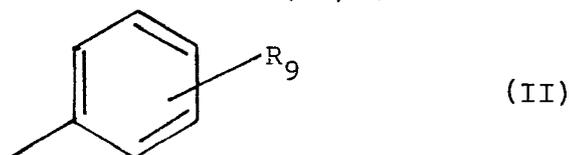
25 formule dans laquelle :

- X représente -O- ou -S- ;
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , et  $R_4$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_6$  ; et

30

- A représente :

a) soit un radical de formule (II) :



formule dans laquelle  $R_9$  représente :

- un radical  $-C\equiv N$  ;
- un radical oxazolinyle ;
- un radical de formule (III) :



formule dans laquelle  $R_{10}$  représente :

- un atome d'hydrogène ;
- un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ;
- un radical mono- ou polyhydroxyalkyle en  $C_2-C_6$  ;
- un radical cyclopentyle ;
- un radical cyclohexyle ; ou
- un radical tétrahydropyranyle ;
- un radical de formule (IV)



formule dans laquelle  $R_{11}$  représente :

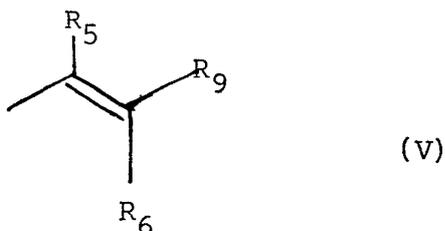
- un atome d'hydrogène ;
- un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ;
- un radical 
$$-N \begin{array}{l} \text{---} R' \\ \text{---} R'' \end{array} \quad , \text{ où } R' \text{ et } R'' \text{ ,}$$

identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle --  $C_1-C_6$  , un radical alkényle --  $C_3-C_6$  , un radical cyclopentyle ou cyclohexyle, ou encore un radical aralkyle ou aryle éventuellement substitué(s),  $R'$  et  $R''$  pouvant former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, le radical 
$$-N \begin{array}{l} \text{---} R' \\ \text{---} R'' \end{array}$$
 pouvant, en outre, être le reste d'un aminoacide ou d'un sucre aminé ;

ou
- un radical  $-O-R_{12}$  , où  $R_{12}$  représente un atome

d'hydrogène, un radical alkyle --  $C_1-C_{20}$ , un reste mono- ou polyhydroxyalkyle --  $C_2-C_6$ , le groupement  $-OR_{12}$  pouvant également être dérivé d'un sucre ;

5 b) soit un radical de formule (V) :



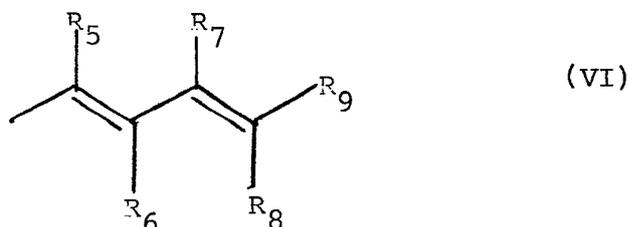
10 formule dans laquelle :

-  $R_9$  a la signification indiquée ci-dessus ; et

15 -  $R_5$  et  $R_6$  représentent, indépendamment, un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_6$  ;

c) soit un radical de formule (VI) :



25 formule dans laquelle :

-  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_9$  ont la signification indiquée ci-dessus ;  
et

30 -  $R_7$  et  $R_8$  représentent indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_6$  ;

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

Parmi les radicaux alkyle en  $C_1-C_6$  particulièrement utilisables dans les significations des radicaux  $R_1$  à  $R_{11}$ ,  
35  $R'$  et  $R''$ , on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, iso-

propyle, butyle et tertibutyle, et, de préférence, pour  $R_1$  à  $R_8$ , le radical méthyle.

Parmi les radicaux alkyle en  $C_1-C_{20}$  particulièrement utilisables dans les significations du radical  $R_{12}$ , on citera, de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, éthyl-2 hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Parmi les radicaux aryle substitués ou non, particulièrement utilisables dans les significations des radicaux  $R'$  et  $R''$ , on préfère le radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un hydroxyle ou un radical alkoxy en  $C_1-C_6$ .

Parmi les radicaux aralkyle substitués ou non, particulièrement utilisables dans les significations des radicaux  $R'$  et  $R''$ , on préfère les radicaux benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitués par un groupe hydroxyle ou un groupe alkoxy en  $C_1-C_6$ .

Lorsque les radicaux  $R'$ ,  $R''$  et  $R_{12}$  représentent un radical mono- ou polyhydroxyalkyle en  $C_2-C_6$ , celui-ci est, de préférence, le radical hydroxy-2 éthyle, le radical dihydroxy-2,3 propyle ou le reste de pentaérythritol.

Parmi les radicaux alkényle en  $C_3-C_6$  utilisables dans les significations des radicaux  $R'$  et  $R''$ , on citera, en particulier, les radicaux propényle, butényle et isopentényle.

Lorsque les radicaux  $R'$  et  $R''$  forment un hétérocycle avec l'atome d'azote sur lequel ils se rattachent, celui-ci est, de préférence, un radical pipéridino, morpholino, pipérazino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

Lorsque le groupement  $-OR_{12}$  est dérivé d'un sucre, ce dernier est, par exemple, le glucose, le mannitol ou l'érythritol.

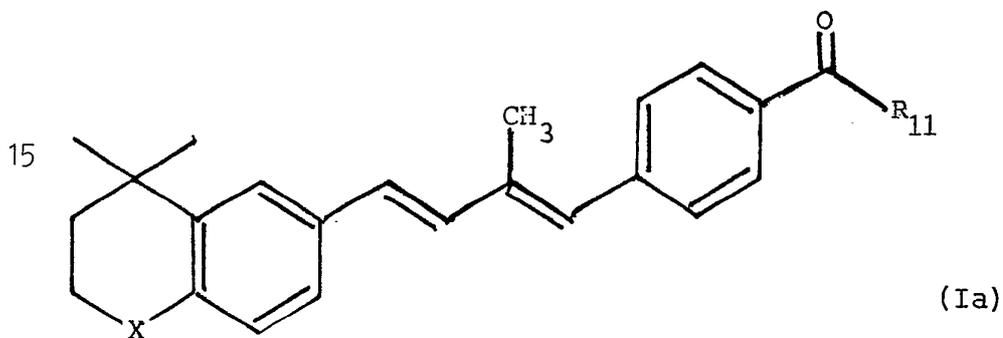
Les composés de formule (I) ou leurs isomères peuvent se présenter sous forme de leurs sels ; il peut s'agir, soit de sels de zinc, d'un métal alcalin ou alcalino-

terreux ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent, au moins une fonction acide libre, soit de sels d'un acide minéral ou organique, notamment de chlorhydrate, de bromhydrate ou de citrate, lorsqu'ils comportent au moins une

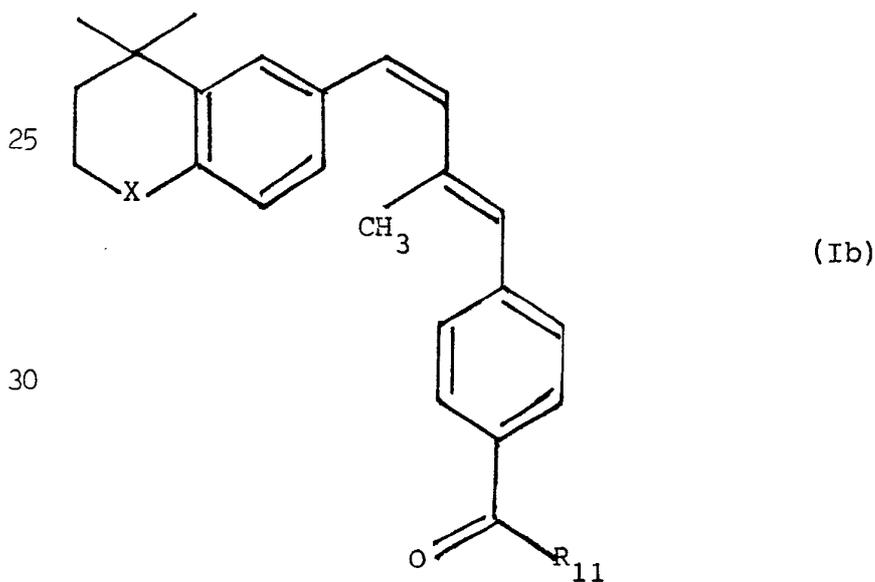
5 fonction amine.

Parmi les composés particulièrement préférés selon l'invention, on peut mentionner ceux correspondant aux formules générales suivantes :

10

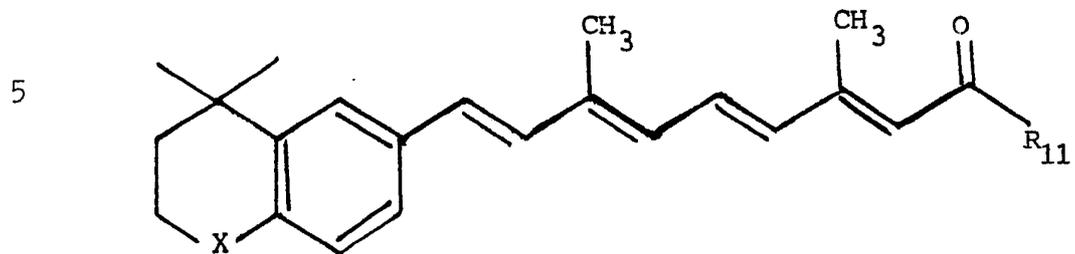


20

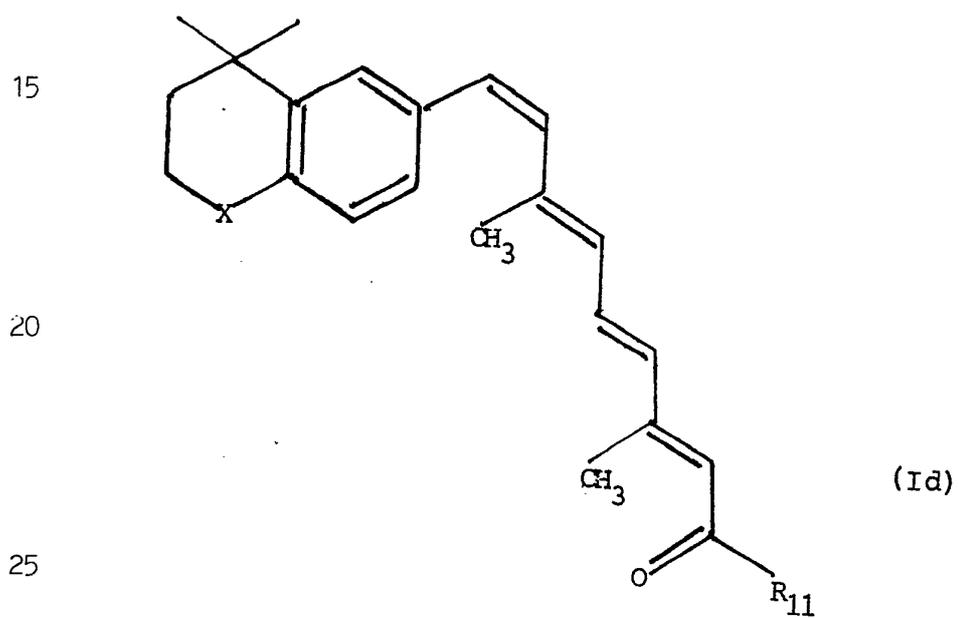


30

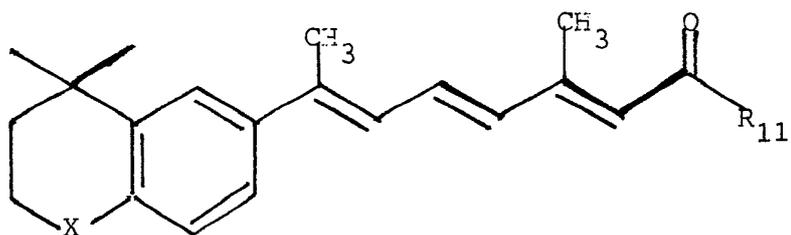
35



10



5



(Ie)

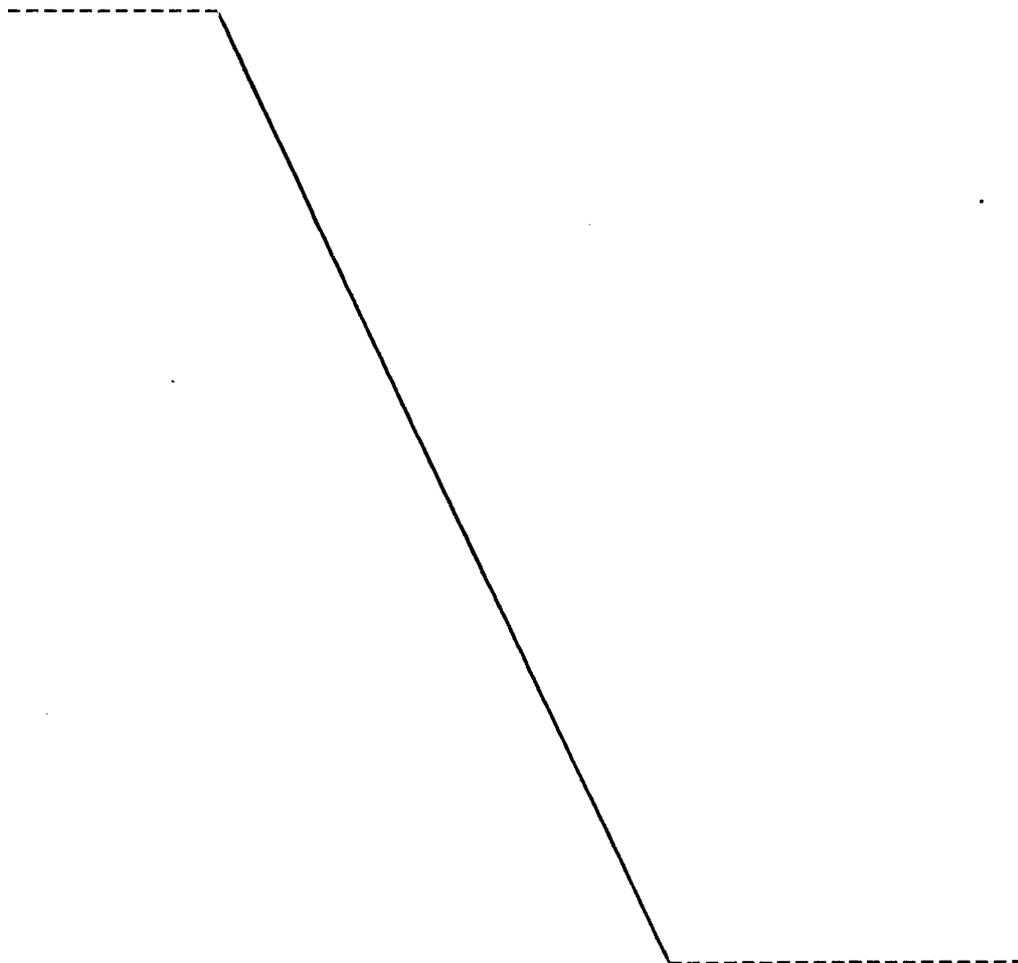
formules dans lesquelles :

- X représente -O- ou -S- ; et

10

- R<sub>11</sub> représente un radical  $\begin{matrix} & R' \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R'' \end{matrix}$  ou un radical -O-R<sub>12</sub>,

R' , R'' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et  
 R<sub>12</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> ou  
 un radical mono- ou polyhydroxyalkyle C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.

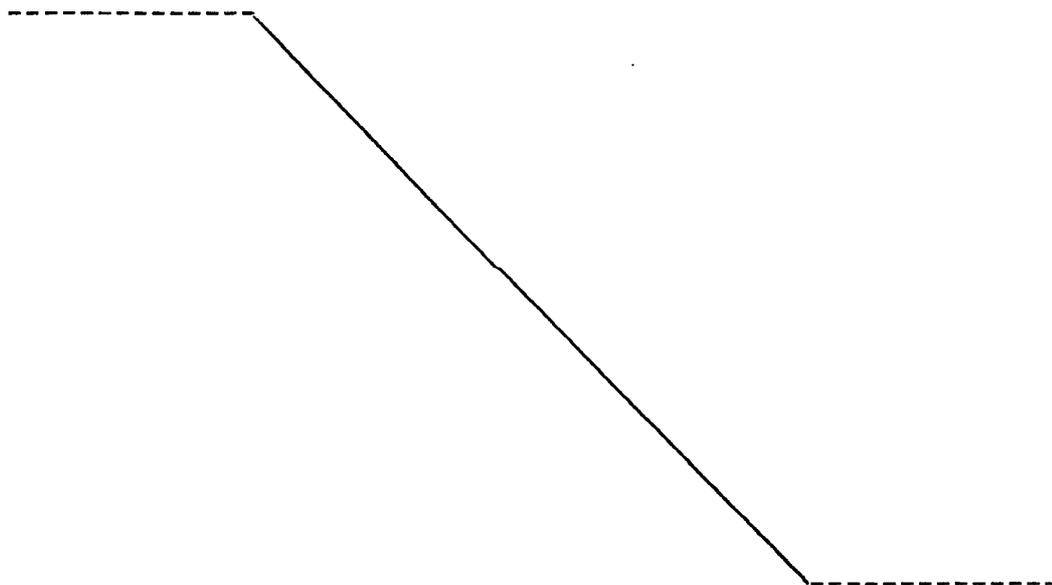


Parmi les composés préférés de formule (Ia), on peut citer les composés suivants :

- [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- 5 - [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E-3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ;
- [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- 10 - [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E-3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ; et
- [(éthylaminocarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E-, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane.

Parmi les composés préférés de formule (Ib), on peut citer les composés suivants :

- 15 - [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- 5 - [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ;
- 20 - [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ; et
- [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane.



Parmi les composés préférés de formule (Ic), on peut citer les composés suivants :

- [éthoxycarbonyl-8-diméthyl-3,7-octatétrène-1E,3E,5E,7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ; et  
 5 - [carboxy-8-diméthyl-3,7-octatétrène-1E,3E,5E,7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane.

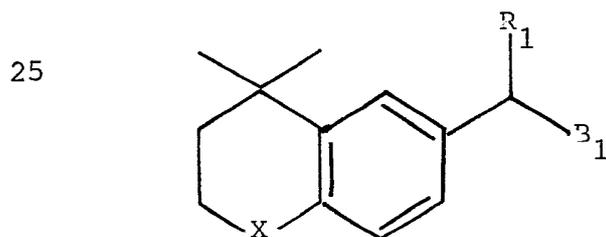
Parmi les composés préférés de formule (Id), on peut citer les composés suivants :

- [éthoxycarbonyl-8-diméthyl-3,7-octatétrène-1Z,3E,5E,7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ; et  
 10 - [carboxy-8-diméthyl-3,7-octatétrène-1Z,3E,5E,7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane.

Parmi les composés préférés de formule (Ie), on peut citer les composés suivants :

- 15 - [éthoxycarbonyl-6-diméthyl-1,5-hexatriène-1E,3E,5E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ; et  
 - [carboxy-6-diméthyl-1,5-hexatriène-1E,3E,5E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane.

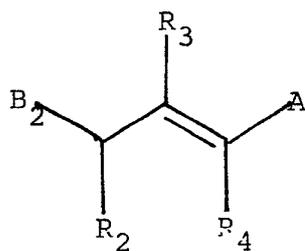
20 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des nouveaux composés de formule (I), y compris leurs isomères géométriques et optiques, et leurs sels. Selon l'invention, la synthèse des composés de formule (I) consiste à faire réagir un composé de formule (VII) :



(VII)

sur un composé de formule (VIII) :

30



(VIII)

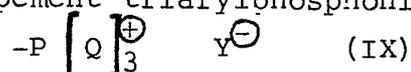
formules dans lesquelles  $R_1, R_2, R_3, R_4$  et A ont les significations indiquées précédemment, sous réserve que  $R_9$  ne puisse représenter le groupe de formule (IV) :



quand  $R_{11}$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  $C_1-C_6$ ,

les groupes  $B_1$  et  $B_2$ , dans les formules respectivement (VII) et (VIII) ci-dessus, représentant, l'un, un groupe oxo, alors que l'autre est :

a) soit un groupement triarylphosphonium de formule (IX) :



formule dans laquelle :

- Q est un groupement aryle ; et
- Y est un anion monovalent d'un acide organique ou inorganique ;

b) soit un groupement dialkoxyphosphinyle de formule (X) :



formule dans laquelle Z représente un reste alcoxy  $C_1-C_6$ .

Dans le cas où  $B_1$  et  $B_2$  représentent, l'un, un groupe oxo, et l'autre, un groupement triarylphosphonium de formule (IX), la condensation des composés de formules (VII) et (VIII) est effectuée en présence d'un alcoolate de métal alcalin, tel que le méthylate de sodium, en présence d'un hydrure de métal alcalin, tel que l'hydrure de sodium, ou en présence de butyllithium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, la condensation pouvant également être effectuée en présence d'un carbonate alcalin, tel que le carbonate de potassium, dans un alcool, tel que l'isopropanol, ou en présence d'un oxyde d'alcoylène éventuellement substitué par un groupe alcoyle, éventuellement dans un solvant tel que le dichlorométhane, la température de réaction étant comprise entre  $-80^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Lorsque  $B_1$  et  $B_2$  représentent, l'un, un groupe oxo, et l'autre, un groupement dialcoxyphosphinyle de formule (X), la condensation des composés de formules (VII) et (VIII) est effectuée en présence d'une base et, de préférence, en présence d'un solvant organique inerte, par exemple, au moyen d'hydrure de sodium dans du benzène, du toluène, du diméthylformamide, du tétrahydrofurane, du dioxanne ou du diméthoxy-1,2 éthane ou également au moyen d'un alcoolate, par exemple, au moyen de méthylate de sodium, dans le méthanol. Cette condensation peut être également réalisée en utilisant une base minérale, telle que la potasse ou la soude, dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou également au moyen d'un carbonate alcalin, par exemple au moyen de carbonate de potassium dans l'eau, ou encore au moyen de butyllithium dans le tétrahydrofurane. On peut ajouter au mélange réactionnel un éther couronne susceptible de complexer le cation métallique contenu dans la base et permettant ainsi d'augmenter la force de celle-ci. La température de réaction est comprise entre  $-80^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les composés de formules (VII) et (VIII) sont des composés connus ou qui peuvent être préparés par des méthodes connues.

Le composé de formule (I), obtenu par le procédé de préparation selon l'invention, peut subir des modifications fonctionnelles du substituant  $R_9$ . Parmi les modifications fonctionnelles de ce substituant  $R_9$  on citera, par exemple, la saponification d'un ester d'acide carboxylique ou la réduction du groupe ester d'acide carboxylique en groupe hydroxyméthyle. Le groupe hydroxyméthyle peut également être oxydé en groupe formyle, ou bien être estérifié ou étherifié. D'autre part, un groupe carboxyle peut être converti en un sel, un ester, un amide, un alcool, un groupe acétyle ou en chlorure d'acide correspondant. Un groupe ester d'acide carboxylique peut être converti en

groupe acétyle. Le groupe acétyle peut être converti en groupe alcool secondaire par réduction, et le groupe alcool secondaire peut lui-même être alkylé ou acylé par des modes opératoires connus. Toutes ces modifications fonctionnelles peuvent être réalisées par des modes opératoires connus en eux-mêmes.

Les composés de formule (I) sont obtenus à l'état de mélange cis/trans que l'on peut séparer, si on le désire, de manière connue en soi, en les composés purs de type cis ou trans.

Les composés de formule (I) selon la présente invention, y compris leurs isomères et leurs sels, présentent une activité allant de "bonne" à "excellente" dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par "tape stripping", chez le rat nu (M. BOUCLIER et coll. Dermatologica, p.159, n° 4 (1984)). Ce test est admis comme mesure de l'action des rétinoïdes sur les phénomènes de prolifération cellulaire.

Les composés selon l'invention présentent également une activité renforcée dans le test de différenciation des cellules de tératocarcinome embryonnaire de souris (cellules F9 : Cancer Research 43 p.5268, 1983).

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

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

- toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues.

Ils peuvent être aussi préconisés dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques et dans la pathologie moléculaire du collagène. Ils trouvent encore une application dans les carcinomes induits par les ultraviolets (carcinogénèse solaire), dans l'épidermodysplasie verruiforme et les formes apparentées.

Ils sont également actifs pour certaines affections rhumatismales notamment le psoriasis rhumatoïde, ainsi que dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire. Ces composés trouvent également une application dans le domaine ophtalmologique, en particulier, dans le traitement des cornéopathies.

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

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

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

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

L'administration des compositions selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Pour la voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions. Pour la voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions

pour perfusion ou pour injection.

Pour la voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, 5 de gels, de sprays ou encore de suspensions ou d'émulsions. Ces compositions contiennent, de préférence, de 0,0005 à environ 2% en poids de composé(s) de formule (I).

Les compositions utilisables par voie topique peuvent 10 se présenter, soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Pour la voie oculaire, les compositions sont principalement des collyres.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent 15 également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire, et notamment dans le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux ou l'action contre la chute des cheveux, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, 20 ainsi que pour le traitement des peaux physiologiquement sèches. Enfin, ils ont un pouvoir préventif et curatif contre les effets néfastes du soleil.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement 25 acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels et/ou un de ses isomères, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, crème, savon, shampooing ou analogue.

La concentration en composé(s) de formule (I) dans 30 les compositions cosmétiques selon l'invention 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 35 pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment : des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses déri-

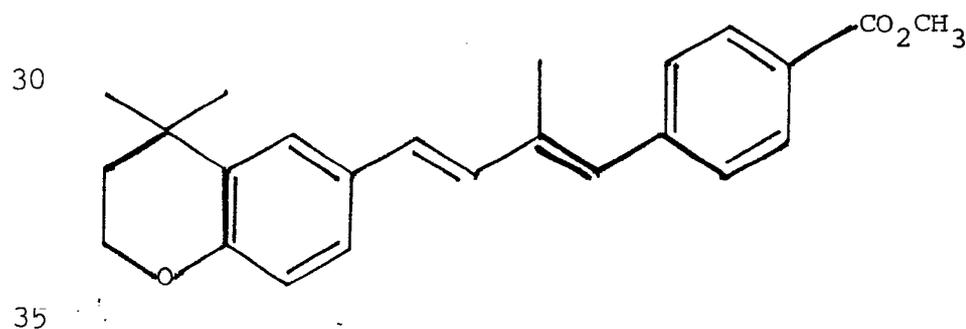
vés ou l'urée ; des agents antiséborrhéiques ou anti-acéniques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine et leurs dérivés, la tioxolone ou encore le peroxyde de benzoyle ; des antibiotiques, comme l'érythromycine et ses esters, 5 la néomycine, les tétracyclines ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, l'antraline et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 10 dioxyde-1,1) et le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolidinedione-2,4) ; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène ; des agents anti-psoriasiques tels que l'antraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et -triynoïque-5,8,11, 15 leurs esters et leurs amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des 20 agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, 25 on va en décrire maintenant plusieurs exemples de réalisation.

#### EXEMPLE 1

Préparation d'un composé de formule :



- a) On dissout 4,85 g de triméthyl-4,4,6 chromane dans 150 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone anhydre. On ajoute 5 g de N-bromosuccinimide et 0,05 g d'azobisisobutyronitrile. On chauffe pendant une heure au reflux sous irradiation UV. Après refroidissement, le succinimide formé est filtré et la solution est lavée avec 150 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage de la phase organique, le solvant est évaporé. On obtient 4,59 g de bromométhyl-6 diméthyl-4,4 chromane.
- 5
- b) On dissout 5,8 g de bromométhyl-6 diméthyl-4,4 chromane obtenu ci-dessus dans 150 cm<sup>3</sup> de toluène. On ajoute 6,6 g de triphénylphosphine. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 6 heures. Après évaporation du solvant, le résidu solide est réduit en poudre et lavé plusieurs fois à l'éther. On obtient 10,64 g de bromure de [(diméthyl-4,4- chromanyl-6)méthyl] triphényl phosphonium sous forme d'une poudre blanche.
- 10
- 15
- c) On met en suspension 15,4 g du bromure de phosphonium obtenu ci-dessus dans 250 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofur anhydre. On ajoute, à 0°C, 1,1 équivalent de n-butyl lithium en solution 1,6 N dans l'hexane. Après 15 minutes à 0°C, l'excès de butyl lithium est détruit par addition de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre. Le mélange est ensuite refroidi à -78°C et on ajoute à l'abri de la lumière 0,95 équivalent de (méthoxycarbonyl-4-phényl)-3-méthyl-2-propène-2-al en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre. On laisse réagir 30 mn à -78°C et enfin, on laisse remonter la température à l'ambiante en deux heures. Le mélange réactionnel est versé sur 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, la solution aqueuse est extraite par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et filtrée rapidement sur gel de silice. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'hexane, on obtient
- 20
- 25
- 30
- 35

3,58 g de produit attendu possédant les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 113°C

- le spectre de résonance magnétique nucléaire

5  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspond à la structure attendue.

- analyse élémentaire :

	C	H
10 calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3$	79,53	7,23
trouvé	79,69	7,37

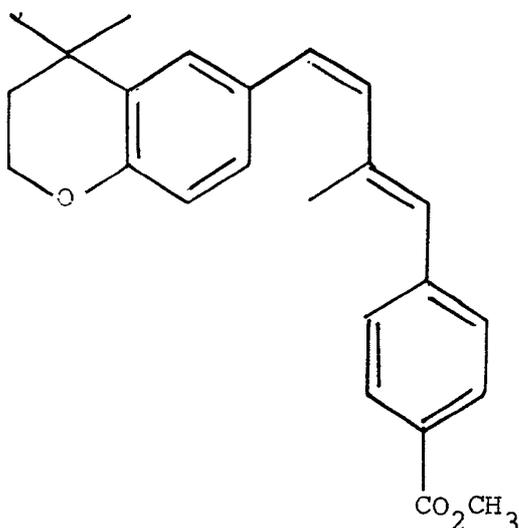
15

#### EXEMPLE 2

Préparation d'un composé de formule :

20

25



30 Ce composé est obtenu à partir des eaux mères de recristallisation du composé de l'exemple 1.C.

Il possède les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 83°C

- le spectre de résonance magnétique nucléaire

35  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspond à la structure attendue.

- analyse élémentaire :

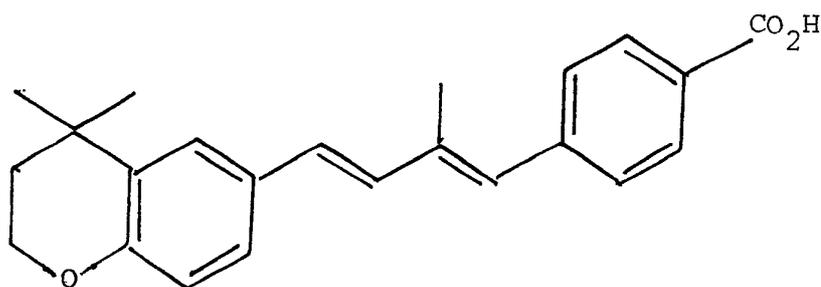
	C	H	
5	calculé pour $C_{24}H_{26}O_3$	79,53	7,23
	trouvé	79,77	7,51

EXEMPLE 3

10

Préparation d'un composé de formule :

15



20

On chauffe pendant 1 heure, à 50°C, 2,17 g du composé obtenu dans l'exemple 1C dans un mélange contenant 70 cm<sup>3</sup> d'eau, 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 20 g de soude. Après refroidissement, on dilue par addition de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et on distille l'éthanol sous pression réduite. La solution aqueuse résiduelle est acidifiée jusqu'à pH 2 par une solution d'acide chlorhydrique à 10%. L'acide, qui précipite, est filtré, puis lavé à l'eau. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune possédant les caractéristiques suivantes :

30

- point de fusion : 188°C (avec décomposition)
- le spectre de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) correspond à la structure attendue.

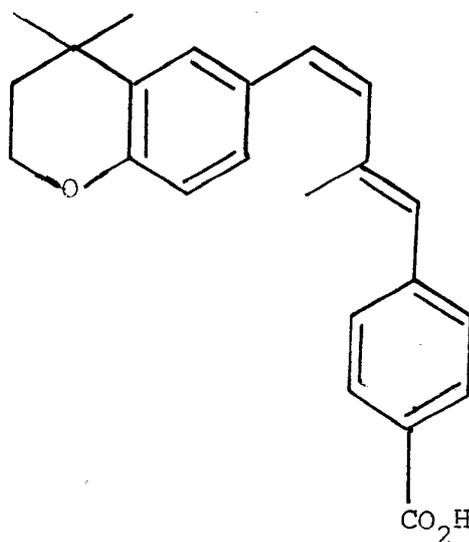
35

- analyse élémentaire :

	C	H
calculé pour $C_{23} H_{24} O_3$	79,28	6,94
trouvé	79,20	7,02

EXEMPLE 4

Préparation d'un composé de formule



Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 dans lequel le composé de l'exemple 1 C est remplacé par le composé de l'exemple 2. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune possédant les caractéristiques suivantes :

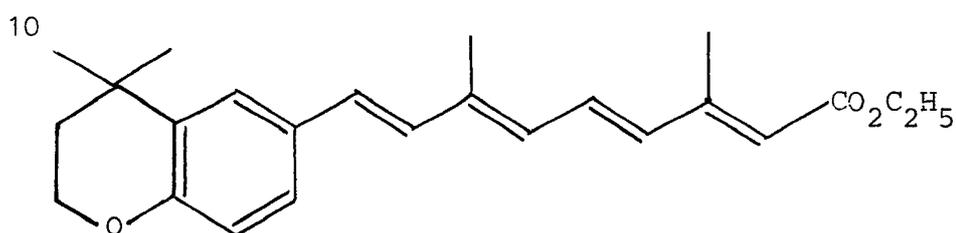
- point de fusion : 150°C (avec décomposition)
- le spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ) correspond à la structure attendue.

- analyse élémentaire :

	C	H
calculé pour $C_{23}H_{24}O_3$	79,28	6,94
trouvé	79,24	7,07

EXEMPLE 5

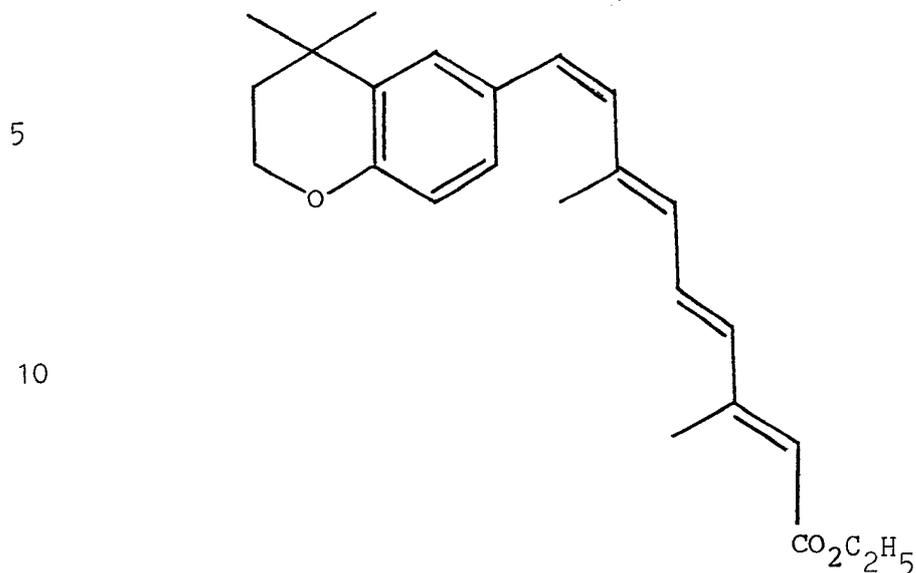
Préparation d'un composé de formule :



Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1C dans lequel le (méthoxycarbonyl-4-phényl)-3-méthyl-2-propène-2-al est remplacé par le formyl-7-méthyl-3-octatriène-2,4,6-oate d'éthyle. Après chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange hexane-acétate d'éthyle (99/1), on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaunes possédant les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 27-29°C
- le spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ) correspond à la structure attendue.
- analyse élémentaire :

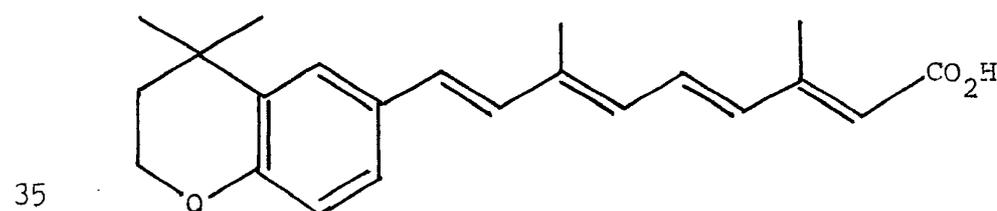
	C	H
calculé pour $C_{24}H_{30}O_3$	78,58	8,19
trouvé	78,46	8,23

EXEMPLE 6Préparation d'un composé de formule:

15 Ce composé est obtenu au cours de la purification par chromatographie du composé décrit à l'exemple 5. Il est obtenu sous forme d'huile jaune possédant les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 7°C
- 20 - le spectre de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) correspond à la structure attendue.
- analyse élémentaire :

	C	H
25 calculé pour C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	78,58	8,19
trouvé	78,73	8,15

EXEMPLE 7Préparation d'un composé de formule:

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 dans lequel le composé de l'exemple 1C est remplacé par le composé de l'exemple 5. Après recristallisation dans l'hexane, on obtient le produit attendu sous

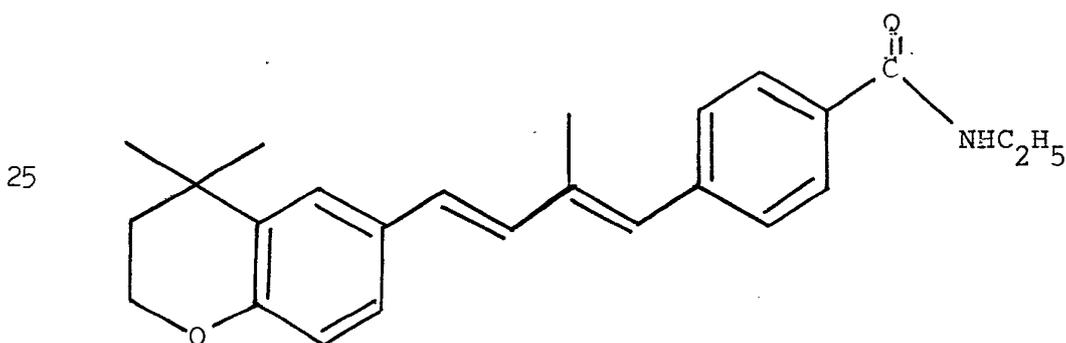
- 5 forme d'un solide jaune possédant les caractéristiques suivantes :
- point de fusion : 178°C
  - le spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspond à la structure attendue.
  - 10 - analyse élémentaire :

	C	H
calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$	78,00	7,68
15 trouvé	78,18	7,53

#### EXEMPLE 8

Préparation d'un composé de formule:

20



30

On dissout 1,2 g du composé obtenu à l'exemple 3 dans 80  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane. On refroidit à 0°C et on introduit, sous argon, environ 1,5 équivalent de diimidazole sulfonyle en solution dans le tétrahydrofurane. On

35 laisse à 0°C pendant 5 mn, puis on ajoute 10  $\text{cm}^3$  d'éthylamine. On agite pendant 30 mn à température ambiante. Le

mélange réactionnel est lavé deux fois par 80 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'acétone, on obtient 670 mg de produit attendu possédant

5 les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 186-187°C

- le spectre de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) correspond à la structure attendue.

- analyse élémentaire :

10

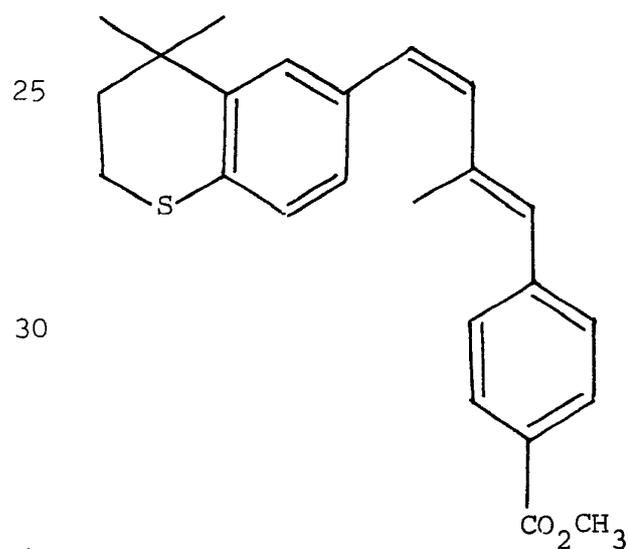
	C	H	N
calculé pour C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	79,96	7,78	3,73
trouvé	79,79	7,92	3,74

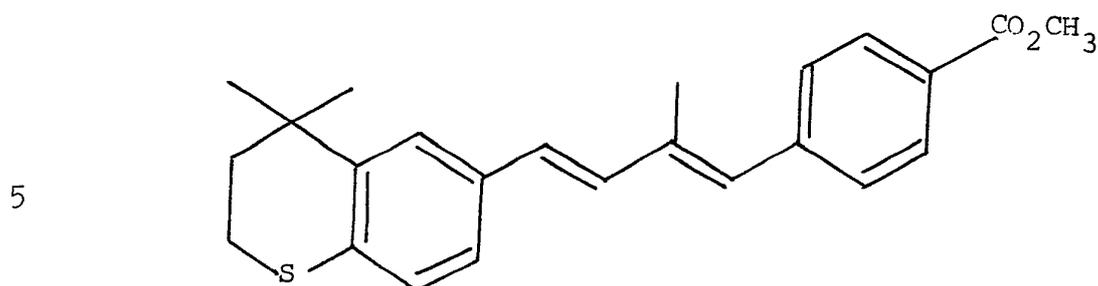
15

#### EXEMPLE 9

#### Préparation des composés de formule

20





Ces composés sont obtenus selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1C dans lequel le bromure de  
 10 [(diméthyl-4,4-chromanyl-6)-méthyl] triphényl phosphonium est remplacé par le bromure de [(diméthyl-4,4-thiochromanyl-6)-méthyl] triphénylphosphonium. Les produits sont obtenus avec un rendement de 80% sous forme d'un mélange d'isomères Z, E (45%) et E, E (55%) dont les proportions ont  
 15 été déterminées par résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ .

L'isomère E,E est isolé du mélange réactionnel par cristallisation et possède les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 110-112°C
- le spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) est conforme à la structure attendue.  
 20
- analyse élémentaire :

	C	H
25 calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}$	76,15	6,92
trouvé	76,19	7,19

L'isomère Z,E est obtenu à partir des eaux mères de cristallisation par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle comme éluant ;  
 30 il possède les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 84-86°C
- le spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) est conforme à la structure attendue.  
 35

- analyse élémentaire :

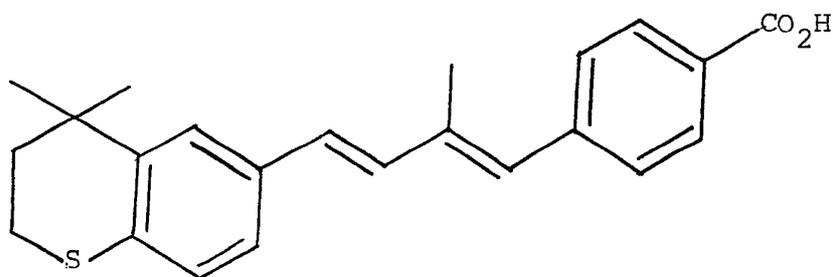
	C	H
5 calculé pour $C_{24}H_{26}O_2S$	76,15	6,92
trouvé	76,20	7,13

EXEMPLE 10

Préparation d'un composé de formule :

10

15



20

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 dans lequel le composé de l'exemple 1C est remplacé par le composé de l'exemple 9 sous forme d'isomère E,E.

Le produit obtenu possède les caractéristiques suivantes :

25

- point de fusion : 178°C (avec décomposition)
- le spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ) correspond à la structure attendue.
- analyse élémentaire :

30

	C	H	O	S
calculé pour $C_{23}H_{24}O_2S$	75,82	6,59	8,79	8,79
trouvé	75,31	6,77	8,94	8,17

35

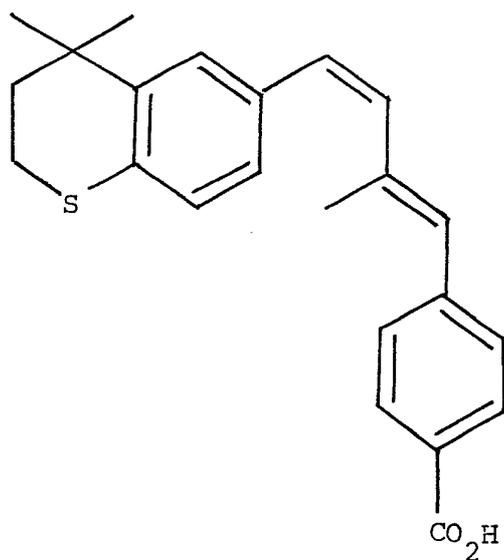
EXEMPLE 11

Préparation d'un composé de formule :

5

10

15



20 Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 dans lequel le composé de l'exemple 1C est remplacé par le composé de l'exemple 9 sous forme d'isomère Z,E.

Le produit obtenu possède les caractéristiques suivantes :

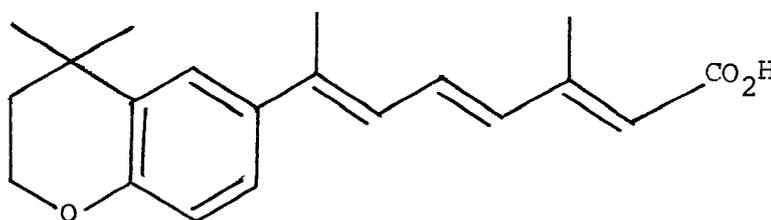
- 25 - point de fusion : 160°C-165°C (avec décomposition)
- le spectre de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) correspond à la structure attendue.
  - analyse élémentaire :

	C	H
calculé pour $C_{23}H_{24}O_2S$	75,72	6,58
trouvé	75,65	6,55

5

EXEMPLE 12Préparation d'un composé de formule

10



15

20

25

30

- a) 10,2 g de chlorure d'aluminium sont ajoutés par petites portions à une solution de 12 g de diméthyl-4,4-chromane et de 6 g de chlorure d'acétyle dans 105 cm<sup>3</sup> de nitrométhane sous argon. Après 6 heures de réaction à température ambiante, on ajoute lentement 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. On agite pendant 10 mn puis on ajoute 120 cm<sup>3</sup> d'éther. La phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée aqueuse de bicarbonate de sodium et, à nouveau, à l'eau. Après séchage de la phase organique et distillation du solvant sous pression réduite, on obtient 8,5 g d'acétyl-6-diméthyl-4,4-chromane.
- b) une solution de 8 g d'acétyl-6-diméthyl-4,4-chromane dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre est ajoutée lentement sous argon à une suspension de 6 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 150 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute 3 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 5%. Après 5 mn d'agitation, la phase organique est décantée. La phase aqueuse est lavée deux fois par 150 cm<sup>3</sup> d'éther. Les phases organiques sont réunies puis lavées par 200 cm<sup>3</sup> de solution à 5% de carbonate de potassium, puis par

150 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

Après séchage sur sulfate de sodium, le solvant est distillé sous pression réduite. Le résidu est purifié par cristallisation dans l'hexane. On obtient 6,3 g de diméthyl-4,4-hydroxyéthyl-6-chromane.

5 c) On dissout 10 g de triphénylphosphine dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther. Un passage d'acide bromhydrique gazeux provoque la précipitation du bromhydrate de triphénylphosphine, qui est filtré et utilisé sans autre purification.

10 Une solution de 6 g de diméthyl-4,4 hydroxyéthyl-6 chromane et de 10,3 g de bromhydrate de triphénylphosphine dans 250 cm<sup>3</sup> de méthanol est agitée pendant 24 heures sous argon. Le solvant est distillé sous pression réduite. Le résidu huileux est lavé à l'éther jusqu'à cristallisation. Après filtration et séchage, on obtient 13,15 g du bromure de phosphonium attendu.

15 d) Le bromure de phosphonium obtenu ci-dessus est condensé sur l'éthoxycarbonyl-5-méthyl-4-pentadiène-2E, 4E-a1-1 dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'exemple 1C. Le produit brut est séparé de l'oxyde de triphénylphosphine par traitement à l'hexane. On obtient, après évaporation du solvant, le produit attendu ([éthoxycarbonyl-6 diméthyl-1,5 hexatriène-1,3,5]-yl-6 diméthyl-4,4 chromane sous forme d'un mélange d'isomères 1Z, 3E, 20 5E (33%) et 1E, 3E, 5E (66%). Les proportions de chacun des deux isomères ont été déterminées par résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H.

25 e) l'hydrolyse du mélange d'esters isomères obtenus en 12d) est réalisée selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 3. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient le composé attendu entièrement de structure trans. Il possède les caractéristiques suivantes :

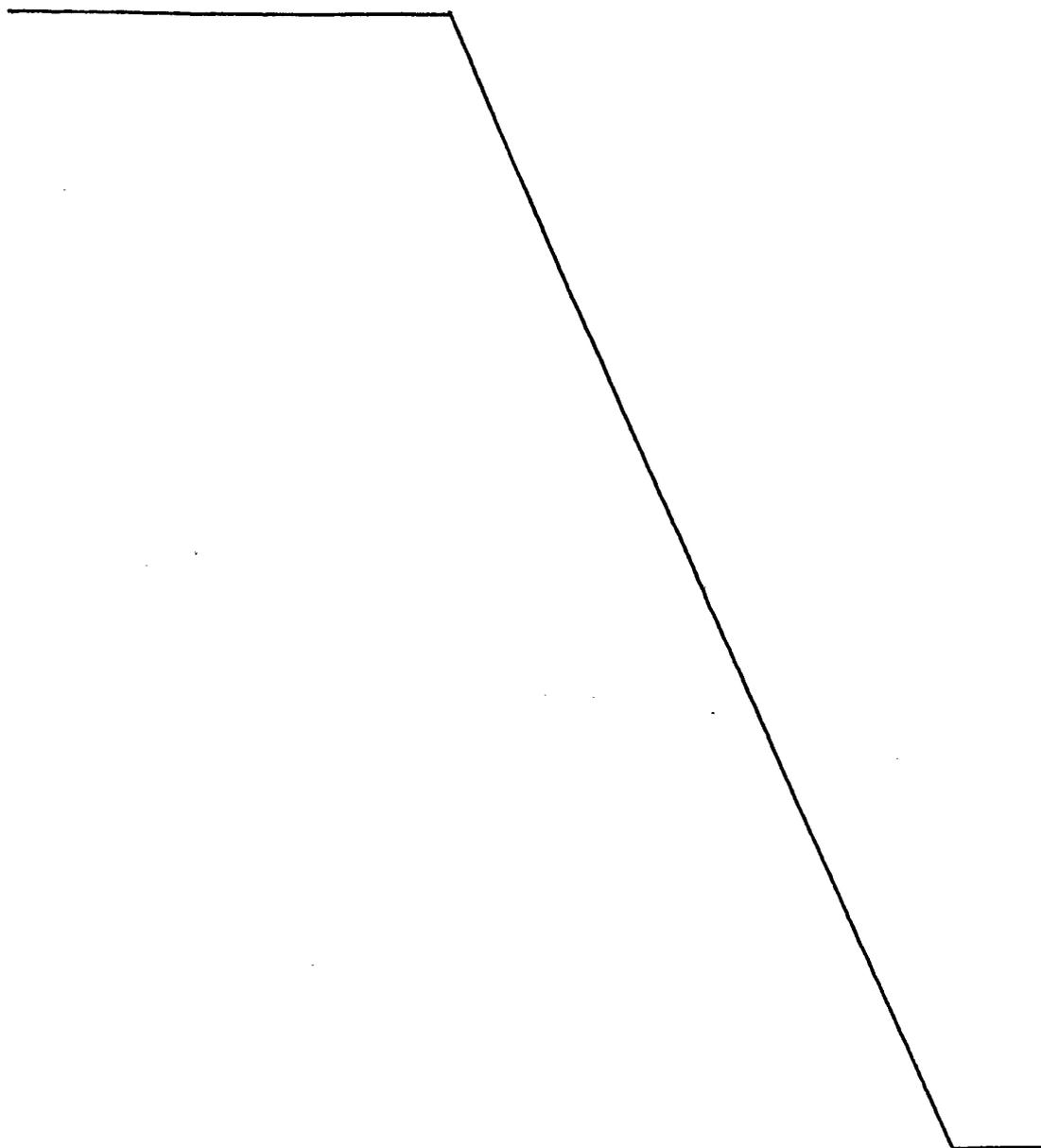
- point de fusion : 175°C (avec décomposition)
- le spectre de résonance magnétique nucléaire

30 <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) correspond à la structure attendue.

- analyse élémentaire :

5

	C	H
calculé pour $C_{20}H_{24}O_3$	76,89	7,74
trouvé	76,81	8,01



EXEMPLE A

Préparation de comprimés non solubles de 0,5 g ayant la formulation suivante :

	- Composé de l'exemple 3.....	0,050 g
5	- Lactose.....	0,082 g
	- Acide stéarique.....	0,003 g
	- Talc purifié.....	0,015 g
	- Edulcorant.....q.s.	
	- Colorant.....q.s.	
10	- Amidon de riz.....q.s.	0,500 g

Ces comprimés, à 0,05 g en composé actif (composé de l'exemple 3), sont obtenus par compression directe à sec du mélange des différents constituants ci-dessus. On administre ces comprimés à raison de 2 à 4 par jour dans le traitement du psoriasis.

EXEMPLE B

Préparation d'un gel pour application topique ayant la formulation suivante :

20	- Composé de l'exemple 8.....	0,05 g
	- Ethanol.....	43,00 g
	- <b>d</b> -tocophérol.....	0,05 g
	- Polymère carboxyvinylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale	
25	"CARBOPOL 941" par la société "GOODRICH CHEMICAL".....	0,50 g
	- Triéthanolamine en solution aqueuse à 20%.....	3,80 g
	- Eau.....	9,30 g
30	- Propylène glycol.....q.s	100,00 g

Ce gel est appliqué sur une peau à dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour.

EXEMPLE C

Préparation d'un gel pour application topique ayant la formulation suivante :

	- Composé de l'exemple 9.....	0,025	g
5	- Erythromycine base.....	4,000	g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,050	g
	- Hydroxypropyl cellulose vendue sous la dénomination commerciale "KLUCEL HF" par la société "HERCULES" .....	2,000	g
10	- Ethanol (à 95°).....q.s.p	100,000	g

Ce gel est appliqué sur une peau acnéique  
1 à 2 fois par jour.

EXEMPLE D

Préparation d'une gélule de 0,3 g ayant la formulation suivante :

15	- Composé de l'exemple 5.....	0,05	g
	- Amidon de maïs.....	0,06	g
	- Lactose .....q.s.p	0,3	g

Les gélules utilisées sont constituées de  
20 gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur ; elles  
sont administrées à raison de 2 à 4 par jour dans le  
traitement du psoriasis.

EXEMPLE E

Préparation d'une composition cosmétique anti-solaire  
25 ayant la formulation suivante :

	- composé de l'exemple 1.....	1,00	g
	- benzylidène camphre.....	4,00	g
	- Triglycérides d'acides gras (C <sub>8</sub> à C <sub>18</sub> )...	31,00	g
	- Monostéarate de glycérol.....	6,00	g
30	- Acide stéarique.....	2,00	g
	- Alcool cétylique.....	1,20	g
	- Lanoline.....	4,00	g
	- Conservateurs.....	0,30	g
	- Propanediol.....	2,00	g
35	- Triéthanolamine.....	0,50	g
	- Parfum.....	0,40	g

- Eau déminéralisée.....q.s. 100,00 g

EXEMPLE F

Préparation d'une crème anti-séborrhéique ayant la formulation suivante :

5	- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination commerciale "MYRJ 52" par la société "ATLAS".....	4	g
10	- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination commerciale "TWEEN 20" par la société "ATLAS".....	1,8	g
15	- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination commerciale "GELEOL" par la société "GATTEFOSSE".....	4,2	g
	- Propylèneglycol.....	10	g
	- Buthylhydroxyanisole.....	0,01	g
20	- Butylhydroxytoluène.....	0,02	g
	- Alcool céto-stéarylique.....	6,2	g
	- Conservateurs.....q.s		
	- Perhydrosqualène.....	18	g
25	- Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination commerciale "MIGLYOL 812" par la société "DYNAMIT NOBEL".....	4	g
	- S-carboxyméthyl cystéine.....	3	g
	- Triéthanolamine 99%.....	2,5	g
30	- Composé de l'exemple 4.....	0,02	g
	- Eau.....q.s.p.....	100	g

EXEMPLE G

Préparation d'une crème anti-acnéique ayant la formulation suivante :

5	- Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylèneglycol (75 moles) vendu sous la dénomination commerciale "GELOT 64" par la société "GATTEFOSSE".....	15	g
10	- Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous la dénomination commerciale "LABRAFIL M 2130 CS" par la société "GATTEFOSSE".....	8	g
	- Perhydrosqualène.....	10	g
15	- Colorant.....q.s...		
	- Conservateurs.....q.s...		
	- Parfums.....q.s...		
	- Tioxolone.....	0,4	g
	- Polyéthylèneglycol 400.....	8	g
	- Eau purifiée.....	58,5	g
20	- Sel disodique de l'acide éthylènediamine tétracétique.....	0,05	g
	- Composé de l'exemple 4.....	0,05	g

EXEMPLE H

Préparation d'une lotion capillaire pour la repousse des cheveux ayant la formulation suivante :

25	- Propylèneglycol.....	20	g
	- Ethanol.....	34,92	g
	- Polyéthylèneglycol 400.....	40	g
	- Eau .....	4	g
30	- Butylhydroxyanisole.....	0,01	g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,02	g
	- Composé de l'exemple 7.....	0,05	g
	- Minoxidil.....	1	g

EXEMPLE I

Préparation d'une crème anti-acnéique ayant la formulation suivante :

5	- Stéarate de polyoxyéthylène (40 Moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination commerciale "MYRJ 52" par la société "ATLAS".....	4	g
10	- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination commerciale "TWEEN 20" par la société "ATLAS".....	1,8	g
	- Mélange de mono et distéarate de glycérol.....	4,2	g
	- Propylèneglycol.....	10	g
15	- Butylhydroxyanisole.....	0,01	g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,02	g
	- Alcool céto-stéarylique.....	6,2	g
	- Conservateurs.....q.s.....		
	- Diméthyléther du polytétrahydrofuranne	18	g
20	- Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination commerciale "MIGLYOL 812" par la société "DYNAMIT NOBEL".....	4	g
	- Composé de l'exemple 12.....	0,02	g
25	- Eau.....q.s.p....	100	g

EXEMPLE J

Il s'agit d'un kit anti-acné comprenant deux parties :

a) On prépare un gel ayant la formulation suivante:

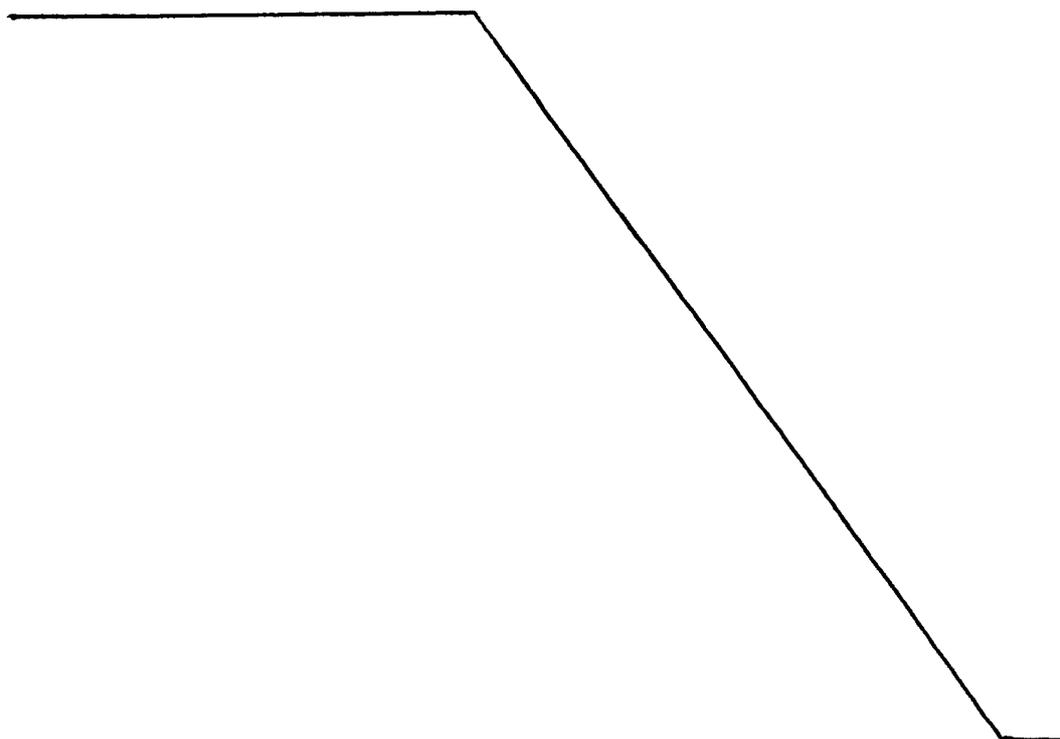
	- Alcool éthylique.....	48,4	g
30	- Propylèneglycol.....	50	g
	- Polymère carboxyvinyle réticulé vendu sous la dénomination commerciale "CARBOPOL 940" par la société "GOODRICH CHEMICAL Co.".....	1	g
35	- Diisopropanolamine 99%.....	0,3	g

- Butylhydroxyanisole.....	0,05 g
- Butylhydroxytoluène.....	0,05 g
- <del>4</del> Tocophérol.....	0,1 g
- Composé de l'exemple 7.....	0,1 g

5            b) On prépare un gel ayant la  
formulation suivante :

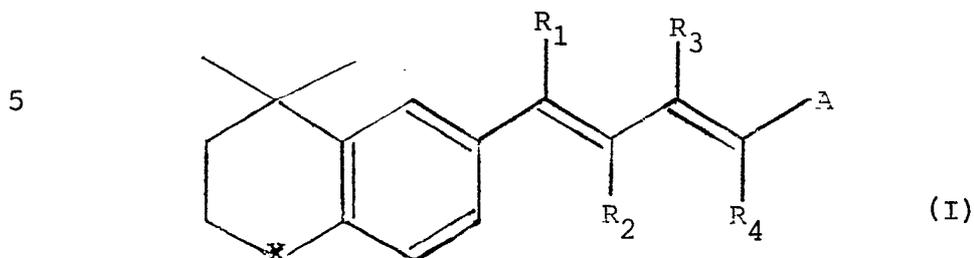
- Alcool éthylique.....	5 g
- Propylèneglycol.....	5 g
- Sel disodique de l'acide éthylènediami- 10 ne tétracétique.....	0,05 g
- Polymère carboxyvinyle réticulé----- vendu sous la déno- mination "CARBOPOL 940" par la socié- té "GOODRICH CHEMICAL Co.".....	1 g
15 - Triéthanolamine 99%.....	1 g
- Laurylsulfate de sodium.....	0,1 g
- Eau purifiée.....	75,05 g
- Peroxyde de benzoyle hydraté à 25%....	12,8 g

20            On réalise le mélange de ces deux gels  
extemporanément, poids pour poids.



REVENDEICATIONS

1 - Composé chimique correspondant à la formule générale (I) :

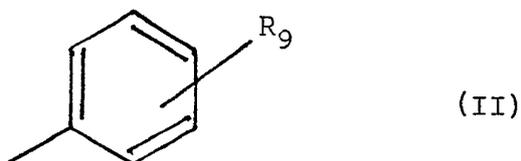


10

formule dans laquelle :

- X représente -O- ou -S- ;
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , et  $R_4$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_6$ ; et
- A représente :
  - a) soit un radical de formule (II) :

20



formule dans laquelle  $R_9$  représente :

25

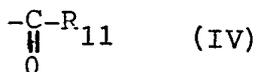
- un radical  $-C\equiv N$ ;
- un radical oxazolinyle ;
- un radical de formule (III) :
  - $CH_2OR_{10}$  (III)

formule dans laquelle  $R_{10}$  représente :

30

- un atome d'hydrogène ;
- un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ;
- un radical mono- ou polyhydroxyalkyle en  $C_2-C_6$  ;
- un radical cyclopentyle ;
- un radical cyclohexyle ; ou

- un radical tétrahydropyranyle ;
- un radical de formule (IV)



5 formule dans laquelle  $R_{11}$  représente :

- un atome d'hydrogène ;
- un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ;

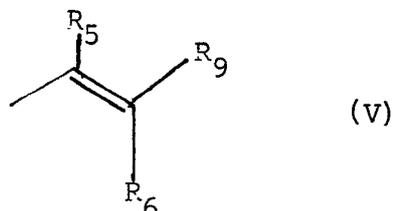
10 - un radical  $\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$ , où  $R'$  et  $R''$ ,

15 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_6$ , un radical alkényle en  $C_3-C_6$ , un radical cyclopentyle ou cyclohexyle, ou encore un radical aralkyle ou aryle éventuellement substitué(s),  $R'$  et  $R''$  pouvant former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils

20 se rattachent, le radical  $\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$  pouvant, en outre, être le reste d'un aminoacide ou d'un sucre aminé ;  
ou

25 - un radical  $-O-R_{12}$ , où  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_{20}$ , un reste mono- ou polyhydroxyalkyle en  $C_2-C_6$ , le groupement  $-OR_{12}$  pouvant également être dérivé d'un sucre ;

b) soit un radical de formule (V) :

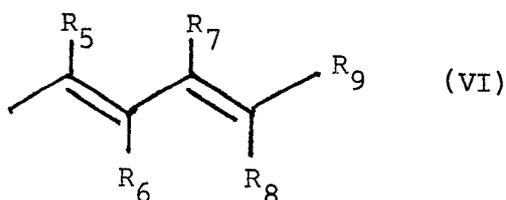


30

formule dans laquelle :

- $R_9$  a la signification indiquée ci-dessus ; et
  - $R_5$  et  $R_6$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_6$  ;
- 35

c) soit un radical de formule (VI) :



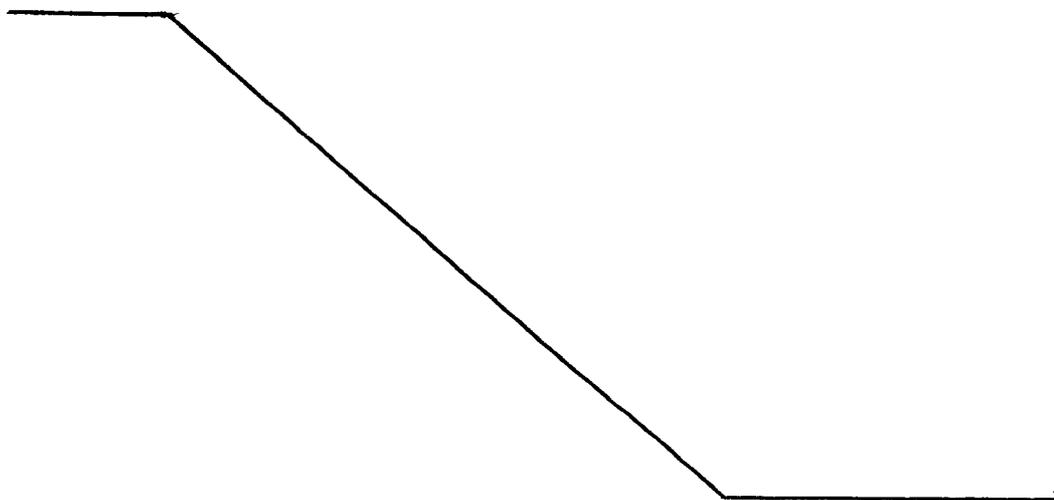
formule dans laquelle :

- 10
- $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_9$  ont la signification indiquée ci-dessus ;  
et
  - $R_7$  et  $R_8$  représentent indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_6$  ;

15 et les isomères géométriques ou optiques des composés de formule (I), ainsi que leurs sels.

20 2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les radicaux alkyle en  $C_1-C_6$ , qui y interviennent pour les significations des radicaux  $R_1$  à  $R_{11}$ ,  $R'$  et  $R''$ , sont choisis dans le groupe formé par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertio-butyle.

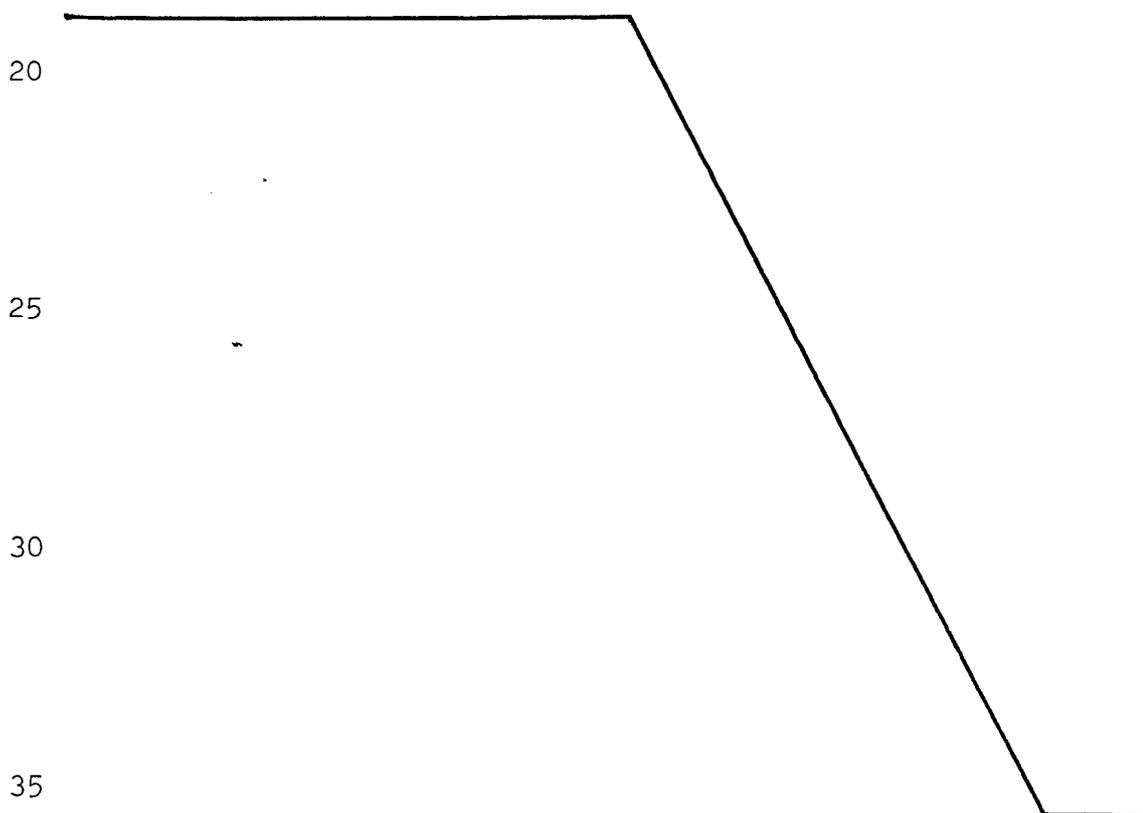
25 3 - Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical alkyle en  $C_1-C_{20}$ , qui y intervient pour la signification de  $R_{12}$ , est choisi dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, éthyl-2 hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

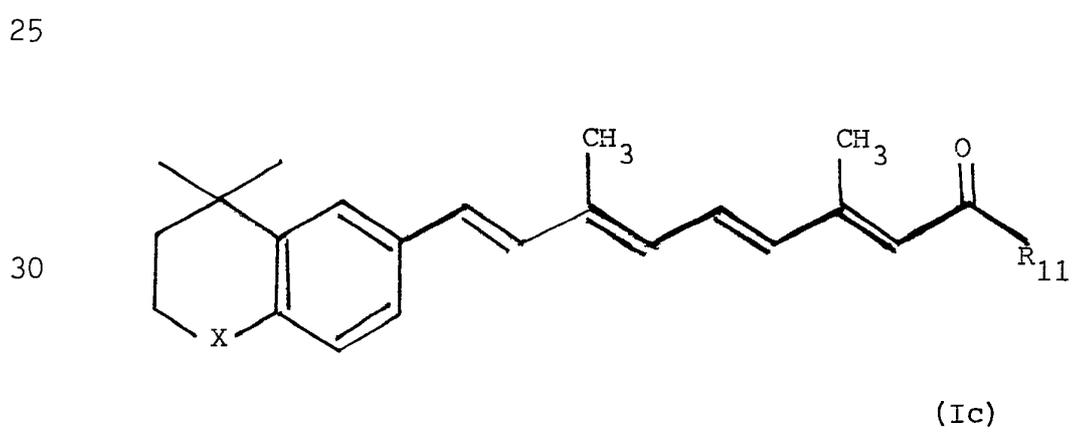
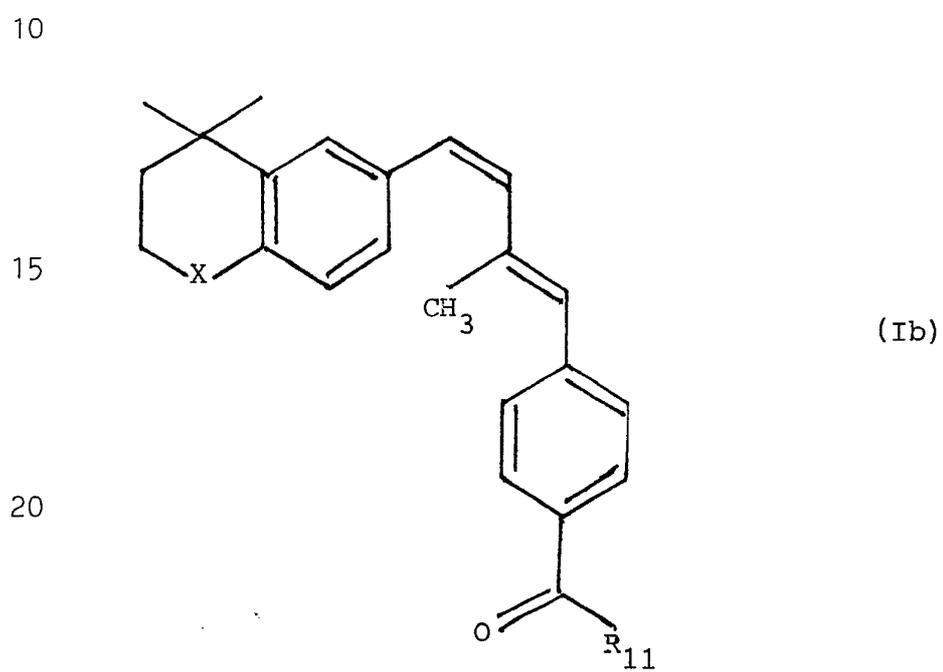
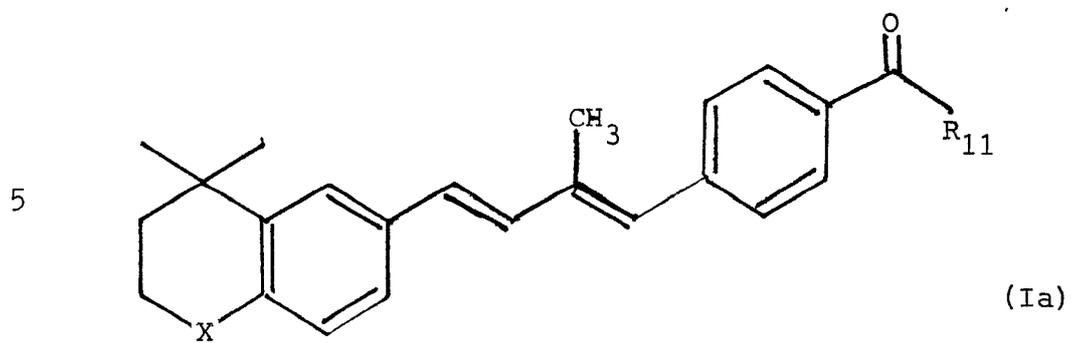


4 - Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les radicaux mono- ou polyhydroxyalkyle en  $C_2-C_6$ , qui y interviennent pour les définitions de  $R'$ ,  $R''$  et  $R_{12}$ , sont choisis parmi les radicaux hydroxy-2 éthyle, dihydroxy-2,3 propyle et le reste de pentaérythritol.

5 - Composé selon l'une des revendications 1 à 4, se présentant sous forme de sel, caractérisé par le fait que, si le composé de formule (I) comporte au moins une fonction acide libre, ledit sel est choisi dans le groupe formé par les sels de zinc, d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'une amine organique, et que, si le composé de formule (I) comporte au moins une fonction amine, ledit sel est choisi dans le groupe formé par les sels d'un acide minéral ou organique et, notamment, le chlorhydrate, le bromhydrate et le ci-  
15 trate.

6 - Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il répond à l'une des formules générales (Ia) à (Ie) suivantes :





5

10

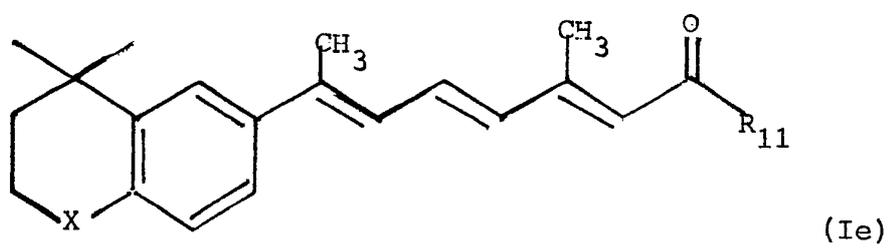
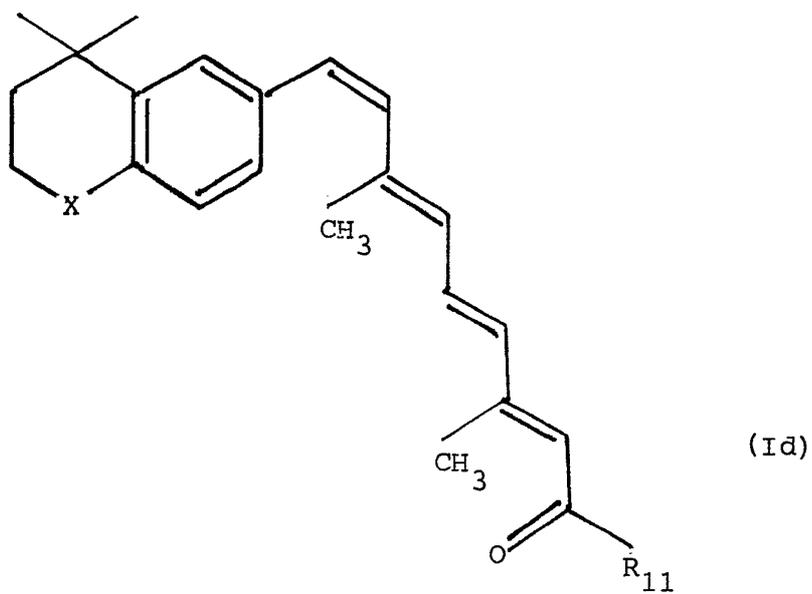
15

20

25

30

35



formules dans lesquelles :

- X représente -O- ou -S- ; et

5 - R<sub>11</sub> représente un radical  $\begin{array}{l} \diagup R' \\ -N \\ \diagdown R'' \end{array}$  ou un radical -O-R<sub>12</sub>,

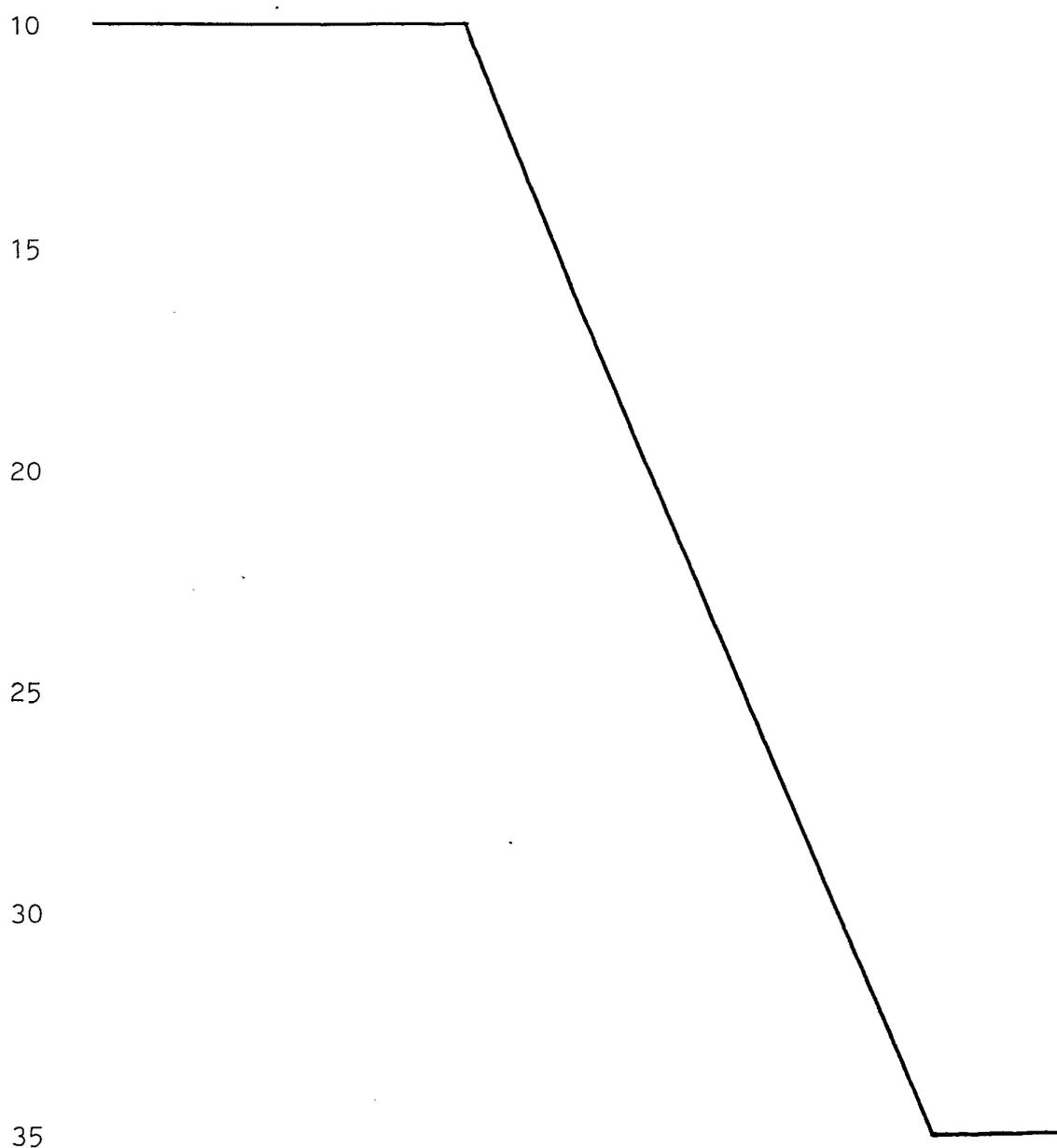
R' , R'' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et R<sub>12</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> ou un radical mono- ou polyhydroxy-alkyle C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.

10 7 - Composé selon la revendication 6, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- 15 - [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E-3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ;
- [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E-3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ;
- 20 - [(éthylaminocarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1E-, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- 25 - [(méthoxycarbonyl-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ;
- [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- [(carboxy-4'-phényl)-4-méthyl-3-butadiène-1Z, 3E]-yl-6-diméthyl-4,4-thiochromane ;
- 30 - [éthoxycarbonyl-8-diméthyl-3,7-octatétraène-1E, 3E, 5E, 7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- [carboxy-8-diméthyl-3,7-octatétraène-1E, 3E, 5E, 7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;

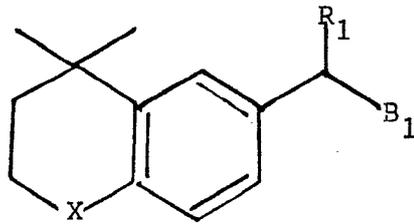
35

- [éthoxycarbonyl-8-diméthyl-3,7-octatétraène-1Z,3E,5E,7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- [carboxy-8-diméthyl-3,7-octatétraène-1Z,3E,5E,7E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- 5 - [éthoxycarbonyl-6-diméthyl-1,5-hexatriène-1E,3E,5E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane ;
- [carboxy-6-diméthyl-1,5-hexatriène-1E,3E,5E]-yl-6-diméthyl-4,4-chromane.



8 - Procédé de préparation d'un composé tel que défini à l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un composé de formule (VII) :

5

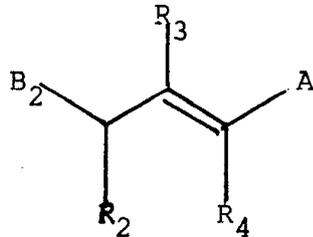


(VII)

10

sur un composé de formule (VIII) :

15



(VIII)

formules dans lesquelles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et A ont les significations indiquées à la revendication 1, sous réserve que  $R_9$  ne puisse représenter le groupe de formule (IV) :

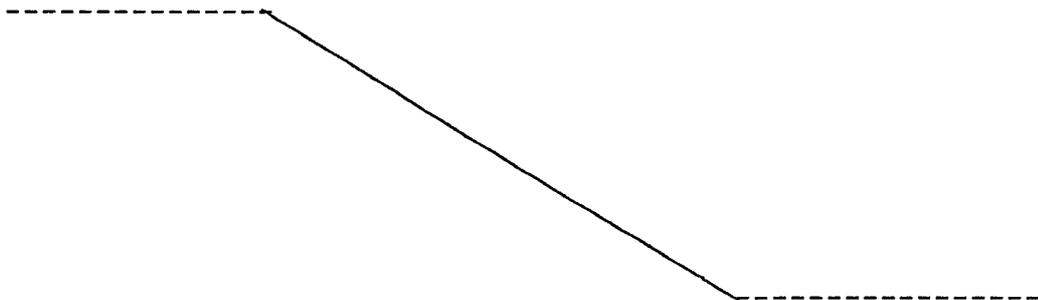
20

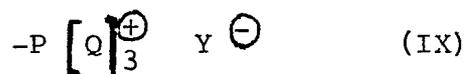


quand  $R_{11}$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  $C_1-C_6$ ,

25 les groupes  $B_1$  et  $B_2$ , dans les formules respectivement (VII) et (VIII) ci-dessus, représentant, l'un, un groupe oxo, alors que l'autre est :

a) soit un groupement triarylphtonium de formule (IX) :





formule dans laquelle :

- 5 - Q est un groupement aryle ; et  
 - Y est un anion monovalent d'un acide organique ou inorganique ;

b) soit un groupement dialkoxyphosphinyle de formule (X) :



10

formule dans laquelle Z représente un reste alcoxy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

9 - Procédé selon la revendication 8, dans lequel B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> représentent, l'un, un groupe oxo, et l'autre, un groupement triarylposphonium de la formule (IX), caractérisé par le fait que la condensation des composés de formules (VII) et (VIII) est effectuée en présence d'un alcoolate de métal alcalin, en présence d'un hydruure de métal alcalin, ou en présence de butyllithium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, ou bien en présence d'un carbonate alcalin, dans un alcool, ou encore en présence d'un oxyde d'alcoylène éventuellement substitué par un groupe alcoyle, éventuellement dans un solvant tel que le dichlorométhane, la température de réaction étant comprise entre - 80°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

10 - Procédé selon la revendication 8, dans lequel B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> représentent, l'un, un groupe oxo, et l'autre, un groupement dialkoxyphosphinyle de formule (X), caractérisé par le fait que la condensation des composés de formules (VII) et (VIII) est effectuée en présence d'une base et, de préférence, en présence d'un solvant organique inerte, la température de réaction étant comprise entre - 80°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

11 - Procédé selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisé par le fait que le composé obtenu par réaction des composés de formules (VII) et (VIII) subit ultérieurement des modifications fonctionnelles du substituant R<sub>9</sub>.

5 12 - Composition médicamenteuse, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé tel que défini à l'une des revendications 1 à 7.

10 13 - Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle est destinée au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation, prolifération), des affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immuno-allergiques, de toutes proliférations dermatologiques bénignes  
15 ou malignes, sévères ou étendues, des épidermolyses bulleuses dystrophiques et de la pathologie moléculaire du collagène, des carcinomes induits par les ultraviolets (carcinogénèse solaire), de l'épidermodysplasie verruciforme et formes apparentées, d'affections rhumatismales comme le psoriasis rhumatoïde, aux traitements d'ordre ophtalmologique, ainsi qu'au  
20 traitement de l'atopie.

14 - Composition selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisée par le fait qu'elle est administrée à raison d'environ 2 µg jusqu'à 2 mg de composé(s) selon l'une des  
25 revendications 1 à 7, par jour et par kg de poids corporel du sujet traité.

15 - Composition selon l'une des revendications 12 à 14, utilisable par voie entérale, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de comprimés, de gélules, de  
30 dragées, de sirop, de suspension, de solution, de poudre, de granulés ou d'émulsion.

16 - Composition selon l'une des revendications 12 à 14, utilisable par voie parentérale, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de solution ou suspension pour  
35 perfusion ou pour injection.

17 - Composition selon l'une des revendications 12 à 14, utilisable par voie topique, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, 5 de sclution, de lotion, de gel, de spray, de suspension ou d'émulsion.

18 - Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est comprise entre 0,0005 et 10 2% en poids.

19 - Composition selon l'une des revendications 12 à 14, utilisable par voie oculaire, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de collyre.

20 - Composition cosmétique, caractérisée par le fait 15 qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7.

21 - Composition selon la revendication 20, caractérisée par le fait qu'elle trouve une application pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des 20 cheveux, pour une action contre la chute des cheveux, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, pour le traitement des peaux physiologiquement sèches ainsi que dans le traitement et la prévention contre les effets néfastes du soleil.

22 - Composition selon l'une des revendications 20 et 21, caractérisée par le fait que le (ou les) composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est (ou sont) présent(s) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2% en poids et, de préférence, entre 0,01 et 1% en poids.

23 - Composition selon l'une des revendications 20 à 22, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon ou de shampooing.

24 - Composition selon l'une des revendications 12 à 23, caractérisée par le fait qu'elle contient des additifs 35 inertes ou bien pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs.

25 - Composition selon la revendication 24, caractérisée par le fait que les additifs sont pris dans le groupe formé par les agents hydratants, les agents anti-séborrhéiques et anti-acnéiques, les antibiotiques, les agents favorisant la repousse des cheveux, les agents anti-inflammatoires, les caroténoïdes, les agents anti-psoriasiques, les agents d'amélioration de la saveur, 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 anti-oxydants.

Dessins : 1 planches  
50 pages dont 1 page de garde  
36 pages de description  
12 pages de revendication  
1 abrégé descriptif

Luxembourg, le - 4 AVR. 1988  
 Le mandataire :

Me Alain Rukavina

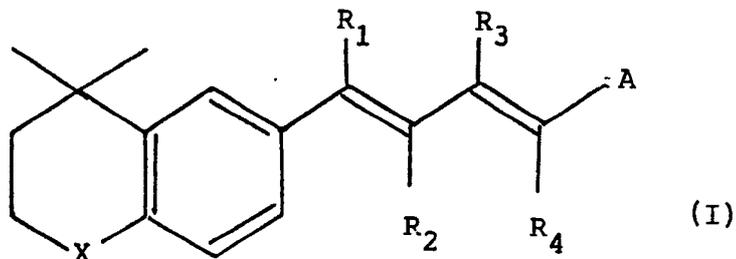
Abrégé

NOUVEAUX DERIVES DU CHROMANE ET DU THIOCHROMANE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS MEDICAMENTEUSE ET COSMETIQUE LES CONTENANT.

Ces dérivés sont représentés par la formule (I) :

5

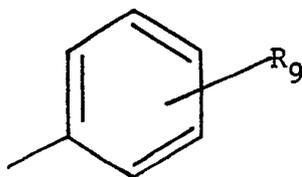
10



où X = O ou S ; R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub> = H, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ;

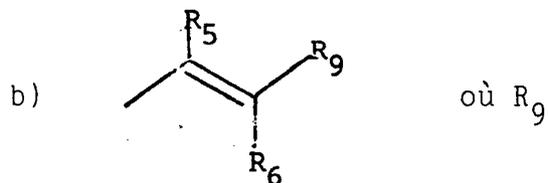
A = a)

15



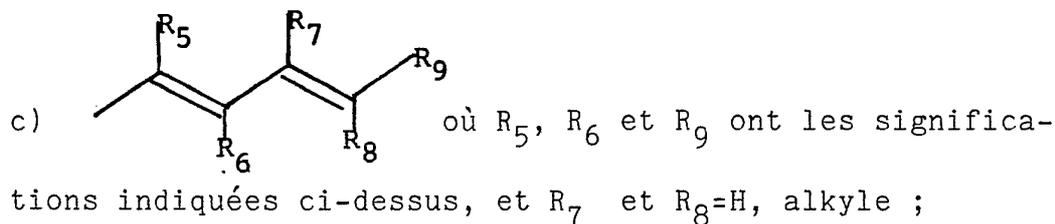
R<sub>9</sub> = -C≡N ; -oxazolinyne ; -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> (R<sub>10</sub>=H, alkyle, mono-ou polyhydroxyalkyle ; cyclopentyle, cyclohexyle, tétrahydropyranyne) ; -COR<sub>11</sub> (R<sub>11</sub>=H, alkyle, amino) ;

20



a la signification ci-dessus ; et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>=H, alkyle ;

25



30 les isomères et les sels étant compris.

L'invention porte aussi sur la préparation de ces composés et sur des compositions médicamenteuse et cosmétique les contenant.