

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) Nº de publication :
(à utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 556 592

(21) Nº d'enregistrement national : 84 18920

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 31/125.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 11 décembre 1984.

(71) Demandeur(s) : Société anonyme dite : L'OREAL — FR.

(30) Priorité : LU, 14 décembre 1983, n° 85.138.

(72) Inventeur(s) : Gérard Lang, Serge Forestier et Alain La-grange.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 21 juin 1985.

(73) Titulaire(s) :

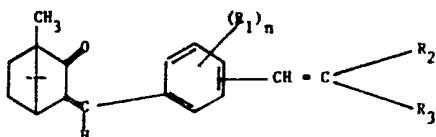
(60) Références à d'autres documents nationaux appartenants :

(74) Mandataire(s) : Bureau D. A. Casalonga, office Josse et Petit.

(54) Compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de l'acide campho-méthylidène cinnamique.

(57) Compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de l'acide campho-méthylidène cinnamique.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé d'acide campho-méthylidène cinnamique de formule :



FR 2 556 592 - A1

dans laquelle :

R₁ désigne alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié ou alcoxy en C₁-C₄, n étant un nombre entier allant de 0 à 4; lorsque n est égal ou supérieur à 2, les radicaux R₁ peuvent être identiques ou différents.

R₂ désigne H, alkyle en C₁-C₄, aryle éventuellement substitué par des atomes d'halogène ou par : alkyle ou alcoxy en C₁-C₄, un radical —CN, —COOR₄ ou —CO—N<_{R₄} et R₃ désigne —COOR₅, —CO—N<_{R₇}, —CHO, —CH(OH)₂ ou —CH₂OR₆.

R₄ et R₅, identiques ou différents, étant alkyle, alcényle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 C, éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alcoxy, amine ou ammonium quaternaire,

R₆ et R₇, identiques ou différents, désignant H ou alkyle, alcényle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 C, éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alcoxy, amine ou ammonium quaternaire,

R₉ désigne H ou alkyle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 C,

ou bien lorsque R₂ désigne H, alkyle ou aryle éventuellement substitué, R₃ peut représenter COO⁹M⁹ où M est H, un alcalin ou N⁹(R₈)₄. R₈ désignant H ou alkyle ou hydroxylalkyle en C₁-C₄, les deux radicaux —CH = C<_{R₃} et méthylidène camphre

étant en position para ou méta l'un par rapport à l'autre sur le noyau aromatique, dans un support ou excipient non toxique.

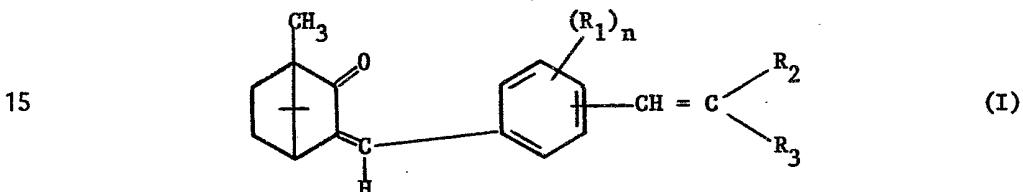
Application pour le traitement et la prophylaxie de néoplasies et d'affections dermatologiques et rhumatismales.

Compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de l'acide campho-méthylidène cinnamique.

La présente invention est relative à l'utilisation en tant que médicaments, des dérivés de l'acide campho-méthylidène cinnamique.

La demanderesse a en effet découvert que certains dérivés de l'acide campho-méthylidène cinnamique présentent une activité renforcée dans le traitement topique et systémique de l'acné, du psoriasis et d'autres dermatoses ou affections dermatologiques, inflammatoires et allergiques ainsi qu'une activité antitumorale.

L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant à titre d'ingrédient actif, un composé ayant pour formule :



dans laquelle :

20 R_1 désigne un radical alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié ou un radical alcoxy en C_1-C_4 , n étant un nombre entier allant de 0 à 4; lorsque n est égal ou supérieur à 2, les radicaux R_1 peuvent être identiques ou différents;

25 R_2 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4 , un radical aryle éventuellement substitué par des atomes d'halogène ou par des groupes alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 , un radical-CN, $-COOR_4$ ou $-CO-N(R_6)_2$
et R_3 désigne un radical $-COOR_5$, $-CO-N(R_6)_2$, $-CHO$, $-CH(OH)_2$ ou $-CH_2OR_9$;

30 R_4 et R_5 , identiques ou différents, étant des radicaux alkyle, alcényle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 atomes de carbone, éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alcoxy, amine ou ammonium quaternaire,

35 R_6 et R_7 , identiques ou différents, désignant un atome d'hydrogène ou des radicaux alkyle, alcényle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 atomes de carbone, éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alcoxy, amine ou ammonium quaternaire;

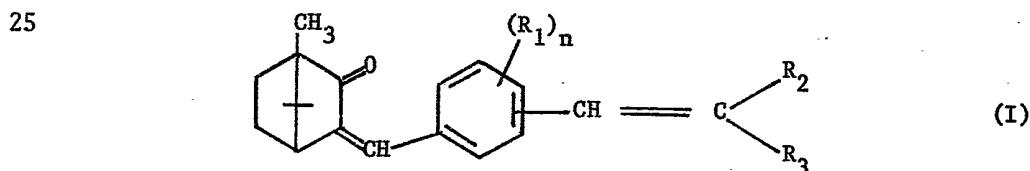
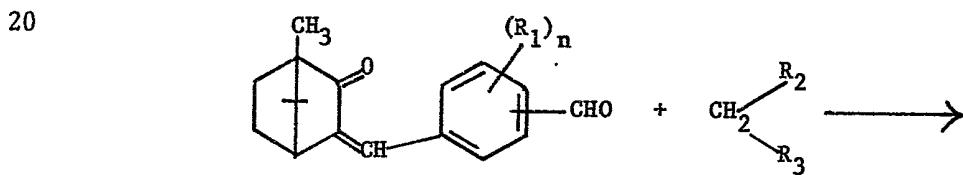
R_9 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 atomes de carbone;

ou bien lorsque R_2 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué, R_3 peut représenter un radical $\text{COO}_M^{\ominus\oplus}$ où M est un atome d'hydrogène, un métal alcalin ou le groupement $\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{R}_8)_4$, R_8 désignant de l'hydrogène ou un groupe alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_4 ;

les deux radicaux $-\text{CH} = \text{C} \begin{cases} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{cases}$ et méthylidène camphre étant en
position para ou méta l'un par rapport à l'autre sur le noyau aromatique,
dans un support ou excipient non toxique.

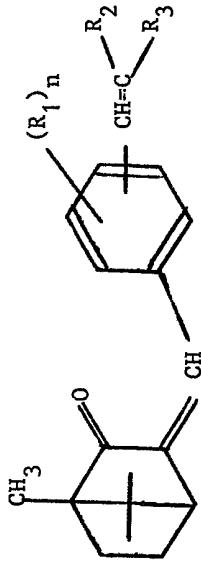
Parmi les radicaux R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_9 préférés, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, hexyle, 2-éthylhexyle, menthylique, oléyle, benzyle, p-méthoxy benzyle. Un radical aryle préféré pour R_2 est le radical phényle.

D'une manière générale, les composés de formule (I) peuvent être préparés par des procédés connus, consistant à condenser l'acide malonique ou un de ses dérivés sur un aldéhyde aromatique selon le schéma réactionnel suivant :



n , R_1 , R_2 et R_3 ayant les significations susmentionnées.

30 Les composés de formule (I) plus particulièrement utilisés dans la composition pharmaceutique de l'invention sont les composés (1) à (16) suivants :



| Composé N° | n | $-CH=C\begin{cases} R_2 \\ R_3 \end{cases}$ | Mode Opérat. | Point de fusion | Indice d'acide : Théorie : 3,22 meq/g Théorie : C : 77,39 H : 7,15 Trouvé : C : 77,41 H : 7,17 | Analyse |
|---------------|---|---|-----------------|--------------------|--|---------|
| 1 | 0 | $-CH=CH-COOH$ en position para | A | 227°C | Théorie : C : 76,77 H : 9,40 Trouvé : C : 76,76 H : 9,34 | |
| 2 | 0 | $-CH=C\begin{cases} CO_2 \\ CO_2 \end{cases}-2\text{-éthylhexyle}$ en position para | B | huile | Théorie : C : 76,01 H : 6,93 N : 3,85 Trouvé : C : 75,98 H : 6,88 N : 3,73 | |
| 3 | 0 | $-CH=C\begin{cases} CN \\ CO_2\text{Ethyle} \end{cases}$ en position para | C | 132°C | Théorie : C : 73,15 H : 7,37 Trouvé : C : 73,06 H : 7,30 | |
| 4 | 0 | $-CH=C\begin{cases} CO_2\text{Ethyle} \\ CO_2\text{Ethyle} \end{cases}$ en position para | B | 84°C | Théorie : C : 78,65 H : 8,25 Trouvé : C : 78,75 H : 8,24 | |
| 5 | 0 | $-CH=CH-CO_2(CH_2)_3CH_3$ en position para | A + D | 80°C | 2556592 | |

| Composé N° | n | $-\text{CH}=\text{C}\begin{cases} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{cases}$ | Mode Opérat. | Point de fusion | Analyse |
|---------------|---|---|-----------------|--------------------|---|
| 6 | 0 | $-\text{CH}=\text{C}\begin{cases} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{-2-éthylhexyle} \end{cases}$ en position para | C | 83°C | Théorie : C : 77,82 H : 8,33 N : 3,13 Trouvé : C : 77,83 H : 8,28 N : 3,12 |
| 7 | 0 | $-\text{CH}=\text{C}\begin{cases} \text{CO}_2\text{-menthyle} \\ \text{CO}_2\text{-menthyle} \end{cases}$ en position para | B | < 55°C | Théorie : C : 78,05 H : 9,27 Trouvé : C : 78,01 H : 9,29 |
| 8 | 0 | $-\text{CH}=\text{CH-CONH-2-éthylhexyle}$ en position para | A + E + F | < 55°C | Théorie : C : 79,76 H : 9,32 N : 3,32 Trouvé : C : 79,69 H : 9,35 N : 3,25 |
| 9 | 0 | $-\text{CH=CH-CO}_2\text{-CH}_2\text{-}\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ en position para | A + E + G | 144°C | Théorie : C : 78,11 H : 7,02 Trouvé : C : 78,35 H : 7,06 |
| 10 | 0 | $-\text{CH=CH-COO(CH}_2)_8\text{-CH=CH-}$ $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ en position para | A + H | huile | Théorie : C : 81,38 H : 10,06 Trouvé : C : 81,16 H : 10,19 |
| 11 | 0 | $-\text{CH = C}\begin{cases} \text{CO}_2\text{H} \\ \text{phényle} \end{cases}$ en position para | I | 238°C | Indice d'acide : Théorie : 2,59 meq/g Trouvé : 2,56 meq/g |

| Composé N° | n | $-\text{CH}=\text{C}\begin{cases} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{cases}$ | Mode Opérat. | Point de fusion | Analyse |
|---------------|---|---|-----------------|--------------------|---|
| 12 | 0 | $-\text{CH} = \text{C}\begin{cases} \text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_13 \\ \text{phényle} \end{cases}$ en position para | I + J | 86°C | Théorie : C : 81,66 H : 8,14 Trouvé : C : 81,34 H : 8,27 |
| 13 | 0 | $-\text{CH}=\text{C}\begin{cases} \text{CO}_2\text{éthyle} \\ \text{CH}_3 \end{cases}$ en position para | K | 106°C | Théorie : C : 78,37 H : 8,01 Trouvé : C : 78,35 H : 8,02 |
| 14 | 0 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{éthyle}$ en position méta | L | 85,5°C | Théorie : C : 78,07 H : 7,74 Trouvé : C : 78,04 H : 7,72 |
| 15 | 0 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ en position para | D + M | 135°C | Théorie : C : 81,60 H : 7,53 O : 10,87 Trouvé : C : 81,54 H : 7,60 O : 11,05 |
| 16 | 0 | $-\text{CH}=\text{C}\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CHO} \end{cases}$ en position para | N | 114°C | Théorie : C : 81,78 H : 7,84 O : 10,38 Trouvé : C : 81,60 H : 7,85 O : 10,52 |

Les modes opératoires (A) à (N) utilisés pour les préparations des composés (1) à (16) sont explicités ci-après.

Mode opératoire A

Dans un ballon équipé de 250 ml, on place :

- 5 22 g d'acide malonique
 40 ml de pyridine sèche

Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète. On ajoute alors 1 ml de pipéridine, puis 27 g de 4'-formyl-3-benzylidène camphre et le tout est chauffé progressivement jusqu'à 110°C. Il se produit un dégagement gazeux qui 10 cesse après environ 1 heure 30 de chauffage.

La solution est ensuite refroidie et acidifiée par addition de 100 ml d'acide chlorhydrique 6N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sous vide.

On obtient 30 g de composé (1) (rendement = 96%)

15 Mode opératoire B

Dans un ballon équipé de 1 litre, on place :

- 69 g de malonate de 2-éthyl hexyle
2 ml de pipéridine
500 ml d'éthanol
20 54 g de 4'-formyl-3-benzylidène camphre.

Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 heures. On rajoute alors 2 ml supplémentaires de pipéridine et on porte à reflux pendant 6 heures.

La solution est refroidie et concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 500 ml de toluène. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, 25 séchée et concentrée sous vide.

L'huile obtenue est chromatographiée sur silice (éluant : acétone/hexane (1/9)).

On obtient 55 g de composé (2) (rendement : 47%).

Pour préparer les composés (4) et (7), on remplace le malonate de 2-30 éthylhexyle, respectivement par du malonate d'éthyle et du malonate de menthylique.

Mode opératoire C

Dans un ballon de 250 ml équipé, on place :

10,6 ml de cyanoacétate d'éthyle

50 ml d'éthanol absolu et

5 1,5 g de fluorure de potassium comme catalyseur.

A ce mélange on ajoute par petites portions, 27 g de 4'-formyl-3 benzylidène camphre. Le mélange réactionnel devient pâteux, on introduit alors 125 ml d'éthanol absolu et on laisse agiter à 50°C pendant 1 heure.

Le mélange est refroidi et le précipité essoré, lavé avec 200 ml d'éthan-
10 nol puis 200 ml d'eau et enfin séché sous vide.

On obtient 32,7 g de composé (3) (rendement : 90%).

Pour obtenir le composé (6), on remplace le cyanoacétate d'éthyle par du cyanoacétate de 2'-éthylhexyle.

Mode opératoire D

15 Dans un réacteur de 2 litres équipé, on place :

56 g d'acide p-(2-oxo 3-bornylidène méthyl) cinnamique (composé 1)

27 g de butanol

800 ml de benzène sec et

4 ml d'acide sulfurique concentré.

20 Le mélange est chauffé au reflux pendant 4 heures en séparant l'eau formé à l'aide d'un appareil de Dean-Stark.

La solution est ensuite refroidie puis lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec.

Le résidu est recristallisé dans l'éthanol.

25 On obtient 70 g de composé (5) (rendement = 76%).

Mode opératoire E

Dans un réacteur de 500 ml équipé, on place :

31 g d'acide p-(2-oxo 3-bornylidène méthyl) cinnamique (composé 1)

200 ml de toluène sec et

30 24 g de chlorure de thionyle.

Le mélange est porté au reflux pendant 2 heures. L'excès de chlorure de thionyle est chassé puis le toluène est distillé sous vide.

Le résidu est recristallisé dans un mélange toluène-hexane 40/60.

Après séchage, on obtient 26 g de chlorure d'acide p-(2-oxo 3-bornylidène méthyl)cinnamique (rendement = 80%).

Mode opératoire F

Dans un ballon de 250 ml équipé, on place :

10 g de chlorure d'acide obtenu en E

3,9 g de 2-éthyl hexylamine

5 4,2 ml de triéthylamine et

100 ml de chlorure de méthylène.

Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée à l'eau, séchée, filtrée et concentrée à sec.

Le résidu huileux est séché sous vide pour donner un solide amorphe.

10 On obtient ainsi 12,2 g de composé (8) (rendement = 96%).

Mode opératoire G

Dans un ballon de 100 ml équipé on place :

4,15 g d'alcool p-méthoxybenzylique,

20 ml de pyridine

15 et on introduit par petites portions, à température ambiante, 9,9 g de chlorure d'acide obtenu en E.

La réaction est légèrement exothermique.

En fin d'addition, le mélange est porté à 70°C pendant 1 heure.

Après refroidissement, la solution est ensuite versée dans un mélange de 20 200 ml de glace et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'acétone. On obtient 6,8 g de composé (9) (rendement = 52%).

Mode opératoire H

Dans un réacteur de 2 litres équipé, on place :

25 300 ml de benzène sec

200 ml de toluène sec

228 g d'alcool oléique

3,2 ml d'acide sulfurique concentré puis

45 g d'acide p-(2-oxo 3-bornylidène méthyl) cinnamique (composé 1).

30 Le mélange est chauffé au reflux pendant 5 heures en séparant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean Stark.

La solution est ensuite refroidie puis lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec. Le résidu est soumis à une distillation sous 0,1 mmHg à 160-174°C afin d'éliminer l'alcool oléique en excès. On isole l'ester attendu par une chromatographie sur colonne en présence de gel de silice et de choroforme (10 l CHCl₃ + 2 kg de gel de silice).

On concentre la partie chloroformique contenant le p-(2-oxo-3-bornyli-dène méthyle) cinnamate d'oléyle et on obtient 40 g de composé (10) (rendement 40%).

Mode opératoire I

- 5 On chauffe pendant 2 heures à 180-190°C un mélange contenant 17,4 g (0,1 mole) de phénylacétate de potassium, 5 g (0,035 mole) de carbonate de potassium, 0,5 ml de pyridine, 26,8 g (0,1 mole) de 4'-formyl-3-benzylidène camphre et 15,3 g (0,15 mole) d'anhydride acétique. On maintient un courant d'azote durant le temps de chauffage.
- 10 Après refroidissement, on ajoute 300 ml de glace puis 50 ml de potasse 6N. On extrait par 50 ml d'éther, puis on acidifie la phase aqueuse. Le précipité est recristallisé dans 100 ml d'alcool éthylique à 50%. On obtient 15,2 g de composé (11).

Mode opératoire J

- 15 Dans un ballon équipé d'un Dean Stark, on chauffe au reflux une solution de 7,72 g (0,02 mole) du composé (11) obtenu selon le mode opératoire I, 5 ml d'hexanol, 50 ml de toluène et 3 gouttes d'acide sulfurique concentré.
- Après 3 heures au reflux, le mélange réactionnel est concentré. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 5,9 g de produit jaune pâle (12).

Mode opératoire K

- Dans un ballon de 250 ml, on ajoute 5 ml (10^{-2} mole) de diéthylphosphono-2 propionate d'éthyle, 5,4 g de 4'-formyl 3-benzylidène camphre (2.10^{-2} mole), 40 ml d'une solution saturée de carbonate de potassium et 40 ml d'eau.
- 25 Après 24 heures d'agitation vigoureuse à la température ambiante, on extrait avec 3 fois 50 ml de toluène. La phase organique est lavée à l'eau, distillée, séchée puis évaporée pour conduire à 8 g d'une huile jaunâtre qui cristallise à froid. On effectue une recristallisation dans l'hexane qui conduit à 5,2 g de cristaux blancs du composé (13).

Mode opératoire L

- Dans un ballon de 100 ml, on place 1 g d'hydroxyde de potassium pulvérisé en suspension dans 30 ml de dioxane. On ajoute goutte à goutte une solution de $1,12 \text{ g} (5.10^{-3} \text{ mole})$ de diéthylphosphonoacétate d'éthyle, et de $1,34 \text{ g} (5.10^{-3} \text{ mole})$ de 3'-formyl 3-benzylidène camphre dans 30 ml de dioxane. Après 1 heure d'agitation, on dilue le milieu réactionnel avec 40 ml de

toluène. Après filtration et évaporation des solvants, on obtient une huile qui cristallise à froid. Après recristallisation dans l'hexane, on obtient un produit qui fond à 85,5°C (14).

Mode opératoire M

- 5 On refroidit à -30°C sous argon 250 cm³ d'éther. On ajoute 3,8 g d'hydure de lithium et d'aluminium. On ajoute lentement à cette température 33,8 g de 4'-β-éthoxycarbonyl-trans-éthényl-trans-benzylidène-camphre obtenu selon le mode opératoire D en remplaçant le butanol par l'éthanol. On laisse revenir lentement le mélange réactionnel à température ambiante, puis 10 on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On dilue à l'eau et on filtre sur céléite. La phase organique est décantée et le solvant est distillé sous pression réduite.

Le résidu est dissous dans 160 cm³ d'éther. On ajoute cette solution à une suspension de 50 g de dioxyde de manganèse activé dans 160 cm³ d'hexane.

- 15 15 On agite pendant deux heures à température ambiante puis on filtre. Le solvant est évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange toluène-acétate d'éthyle 95:5 comme solvant, puis recristallisé dans l'éther isopropylique (composé 15).

Mode opératoire N

- 20 A une solution bouillante de 0,3 cm³ de soude à 30% dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute goutte à goutte une solution chaude de 8 g de 4'-formyl-3-benzylidène-camphre et 10 cm³ de propanal dans 70 cm³ de méthanol. On chauffe au reflux pendant 1 heure puis on refroidit et on verse le mélange réactionnel dans de l'eau. Après extraction à l'éther et évaporation, on 25 obtient par recristallisation dans l'éther isopropylique 3,7 g de cristaux jaune-pâle de composé (16).

On peut obtenir les alcools de formule (I) dans laquelle R₃ désigne -CH₂OH par exemple par réduction des aldéhydes correspondants dans lesquels R₃ désigne -CHO.

- 30 Les acétals de formule (I) dans laquelle R₃ désigne -CH(OR₉)₂ dérivent des aldéhydes par addition sur ceux-ci d'alcanols, de cycloalcanols ou d'alcools aralkyliques en milieu acide. Ils peuvent également être obtenus par addition d'aldéhydes sur les alcools de formule (I) dans laquelle R₃ désigne -CH₂OH, en milieu acide.

Les éthers de formule (I) dans laquelle R₃ désigne -CH₂OR₉ sont obtenus à partir des alcools de formule (I) dans laquelle R₃ désigne -CH₂OH par action d'un halogénure d'alkyle, de cycloalkyle ou d'aralkyle.

Des essais effectués sur le rat et la souris ont permis de mettre en 5 évidence la très faible toxicité des composés selon l'invention dont la DL50 par voie orale est généralement supérieure à 3 g/kg.

Les composés de formule (I) présentent une activité dans le traitement topique et systémique de néoplasies bénignes ou malignes, de lésions pré-malignes ainsi que dans la prophylaxie systémique et topique de ces affections. 10 Ils conviennent en outre dans le traitement des dermatoses telles que l'acné ou le psoriasis. Ils peuvent également être utilisés par voie orale en vue de traiter certaines affections rhumatismales telles que par exemple la polyarthrite chronique.

Les composés de formule (I) sont généralement administrés par voie orale 15 à une dose journalière d'environ 2 µg à 5 mg par kg, et de préférence de 10 µg à 2 mg par kg.

Comme support de la composition pharmaceutique de l'invention, on peut utiliser tous excipients conventionnels non toxiques, le composé actif se trouvant soit à l'état soluble, soit à l'état dispersé dans le support.

20 Les excipients peuvent être constitués par des substances organiques ou minérales, par exemple par de l'eau, de la gélatine, du lactose, de l'amidon, du stéarate de magnésium, du talc, de la gomme arabique, des alcanols, des glycols, des polyalkylèneglycols, des huiles, des cires, des esters d'acides gras, etc.

25 L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale ou topique. Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions ou de suppositoires. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions pour perfusion ou pour injection.

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

35 Les compositions par voie topique contiennent de préférence de 0,0005% à environ 5% en poids de composé selon l'invention.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter sous forme anhydre ou sous forme aqueuse selon l'indication clinique et peuvent contenir d'autres ingrédients, notamment des agents anti-oxydants.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont illustrées par 5 les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

Gélule

On utilise 0,3 g de poudre ayant la composition suivante :

| | | |
|----|---|--------|
| 10 | Acide para-(2-oxo-3-bornylidène méthyl)cinnamique | 50 mg |
| | Amidon de maïs | 0,06 g |
| | Lactose q.s.p. | 0,3 g |

La poudre est conditionnée dans une gélule composée de gélatine, de b oxyde de titane et d'un conservateur.

Ces gélules sont administrées par voie orale à raison de 2 à 3 gélules/ 15 jour pour le traitement des dermatoses.

Exemple 2

Onguent

Un onguent pour l'administration par voie topique à la composition suivante :

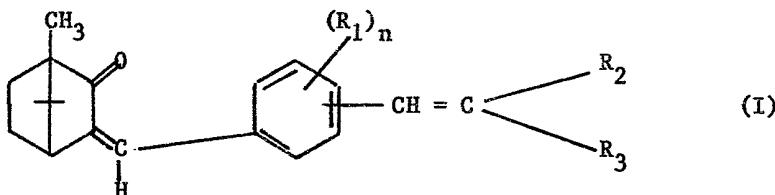
| | | |
|----|---|------|
| 20 | Ester butylique de l'acide para-(2-oxo 3-bornylidène méthyl) cinnamique | 1 g |
| | Vaseline | 49 g |
| | Cérésine | 15 g |
| | Huile de vaseline | 35 g |

25 Cet onguent est utilisé pour le traitement de l'acné.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif, un dérivé d'acide campho-méthylidène cinnamique de formule :

5



10 dans laquelle :

R_1 désigne un radical alkyle en C_1-C_4 , linéaire ou ramifié ou un radical alcoxy en C_1-C_4 , n étant un nombre entier allant de 0 à 4; lorsque n est égal ou supérieur à 2, les radicaux R_1 peuvent être identiques ou différents;

15 R_2 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4 , un radical aryle éventuellement substitué par des atomes d'halogène ou par des groupes

alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 , un radical-CN, $-COOR_4$ ou $-CO-N(R_6)R_7$;
20 et R_3 désigne un radical $-COOR_5$, $-CO-N(R_6)R_7$, $-CHO$, $-CH(OH)_2$ ou $-CH_2OR_9$;

25 R_4 et R_5 , identiques ou différents, étant des radicaux alkyle, alcényle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 atomes de carbone, éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alcoxy, amine ou ammonium quaternaire,

30 R_6 et R_7 , identiques ou différents, désignant un atome d'hydrogène ou des radicaux alkyle, alcényle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 atomes de carbone, éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alcoxy, amine ou ammonium quaternaire;

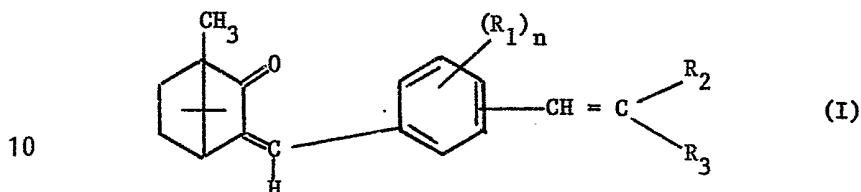
35 R_9 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou aralkyle contenant au maximum 20 atomes de carbone;

ou bien lorsque R_2 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué, R_3 peut représenter un radical $COO^-M^{\oplus\ominus}$ où M est un atome d'hydrogène, un métal alcalin ou le groupement $N(R_8)_4$, R_8 désignant de l'hydrogène ou un groupe alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_4 ;

les deux radicaux $-\text{CH} = \text{C}$ et méthylidène camphre étant en
 $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ -\text{CH} = \text{C} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$

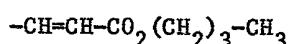
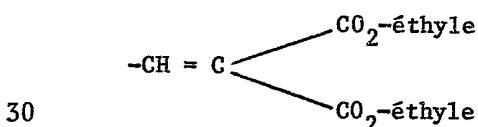
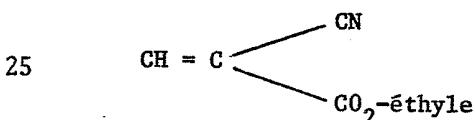
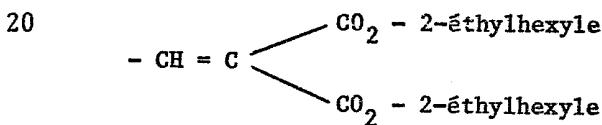
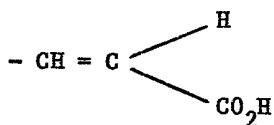
position para ou méta l'un par rapport à l'autre sur le noyau aromatique,
dans un support ou excipient non toxique.

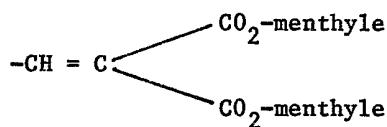
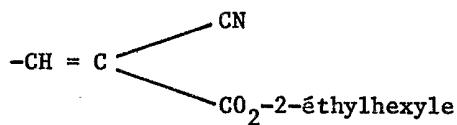
- 5 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée par
le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif un composé de formule :



dans laquelle $n = 0$ et le groupement $-\text{CH} = \text{C}$ est en position
 $\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ -\text{CH} = \text{C} \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$

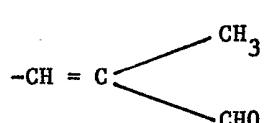
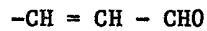
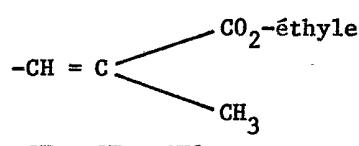
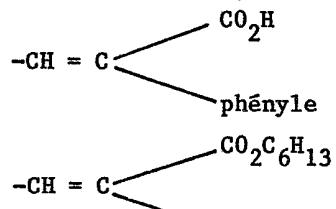
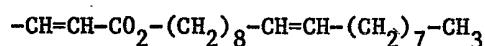
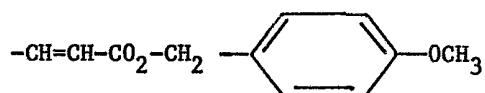
- 15 méta et désigne $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CO}_2$ éthyle ou bien en position para et désigne :





15

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH-2-éthylhexyle}$



3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée par
30 le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif l'acide para-(2-oxo
3-bornylidène méthyl)cinnamique.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée par
le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif l'ester butylique de
l'acide para (2-oxo 3-bornylidène méthyl) cinnamique.

5. Composition pharmaceutique pour le traitement et la prophylaxie de néoplasies et d'affections dermatologiques et rhumatismales, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif un dérivé d'acide campho-méthylidène cinnamique de formule (I) selon la revendication 1, dans un support ou excipient non toxique.
- 5 6. Composition pharmaceutique, pour le traitement et la propylaxie de néoplasies et d'affections dermatologiques et rhumatismales, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif un dérivé d'acide campho-méthylidène cinnamique selon la revendication 2 dans un support ou excipient non toxique.
- 10 7. Composition pharmaceutique pour le traitement et la prophylaxie de néoplasies et d'affections dermatologiques et rhumatismales, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif, l'acide para-(2-oxo 3-bornylidène méthyl)cinnamique, dans un support ou excipient non toxique.
- 15 8. Composition pharmaceutique pour le traitement et la prophylaxie de néoplasies et d'affections dermatologiques et rhumatismales caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'ingrédient actif, l'ester butylique de l'acide para-(2-oxo-3-bornylidène méthyl) cinnamique dans un support ou excipient non toxique.