



**CONFÉDÉRATION SUISSE**  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

**CH 663 952 A5**

⑪ Int. Cl.4: C 07 C 69/76  
A 61 K 31/235  
C 07 D 295/18  
C 07 F 7/18

**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

**⑫ FASCICULE DU BREVET A5**

⑯ Numéro de la demande: 5657/84

⑬ Titulaire(s):  
Centre International de Recherches  
Dermatologiques C.I.R.D., Valbonne (FR)

⑭ Date de dépôt: 27.11.1984

⑭ Inventeur(s):  
Shroot, Braham, Antibes (FR)  
Eustache, Jacques, Grasse (FR)  
Bouclier, Martine, Antibes (FR)

⑮ Brevet délivré le: 29.01.1988

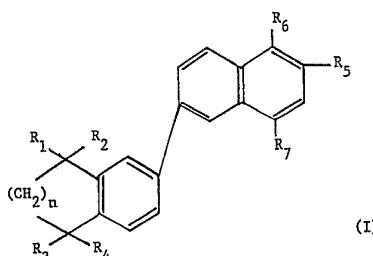
⑯ Mandataire:  
Kirker & Cie SA, Genève

⑯ Fascicule du brevet  
publié le: 29.01.1988

⑰ Dérivés poly substitués du naphtalène, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques et cosmétiques contenant ces dérivés.

⑱ Ces dérivés correspondent à la formule suivante:

R<sub>13</sub> étant alkyle ou aryle ou R<sub>8</sub> est  $\text{N}^{r'}_{\text{r}''}$



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub> est H ou CH<sub>3</sub>
- R<sub>5</sub> est (i)  $-\text{CH}_m-\text{R}_8$   
                 (ii)  $-\text{C}\equiv\text{N}$   
                 (iii)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{10}$

ou (iv) le radical 2-oxazolinyle

m est 0 ou 1

R<sub>8</sub> est H, alkyle, OR<sub>11</sub>, R<sub>11</sub> étant H, alkyle ou  $\text{C}^{\text{R}_{13}}_0$

lorsque m = 1, r' et r'' représentant H, alkyle mono ou polyhydroxyalkyle, aryle ou un hétérocycle lorsqu'ils sont pris ensemble, R<sub>9</sub> est H ou alkyle, R<sub>10</sub> est H, alkyle et les acétals desdits composés,  $\text{N}^{r'}_{\text{r}''}$ ,

- OR<sub>14</sub>, R<sub>14</sub> étant H, alkyle, mono ou poly hydroxyalkyle, aryle ou aralkyle un reste d'un sucre ou représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>

$\text{N}^{r'}_{\text{r}''}$ , p étant 0, 1, 2 ou 3

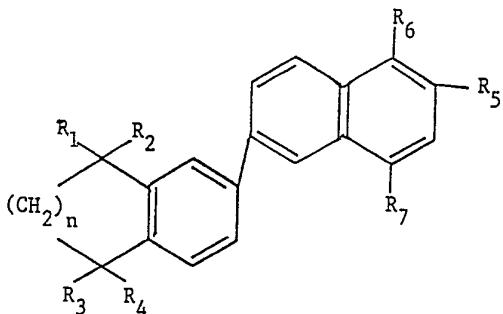
R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

et R<sub>7</sub> représente H, alkyle halogène, hydroxyle, sulfhydryle, alkoxy, alkylthio, acyloxy, acylthio, acylamino ou amino primaire, secondaire ou tertiaire et les sels desdits composés.

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

## REVENDICATIONS

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



(I)

dans laquelle:

N est 1 ou 2,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

R<sub>5</sub> représente

(i) le radical:  $-(CH_2)_m-R_8$



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

(iii) le radical:  $-C=O-R_{10}$ , ou



(iv) le radical: 2-oxazolinyle

dans lesquels:

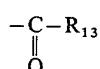
m est 0 ou 1,

R<sub>8</sub> représente:

(a) un atome d'hydrogène,

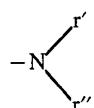
(b) un radical alkyle inférieur,

(c) un radical  $-OR_{11}$ , R<sub>11</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aralkyle inférieur, un radical



R<sub>13</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical aryle, ou

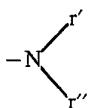
(d) un radical



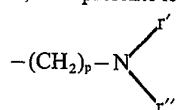
lorsque m = 1, r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué, ou, pris ensemble, forment un hétérocycle,

R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle inférieur et les acétals correspondants desdits composés carbonylés; un radical



r' et r'' ayant les mêmes significations que ci-dessus ou r' représente un atome d'hydrogène et r'' représente un reste d'un aminoacide ou de glucosamine; un radical  $-OR_{14}$ , R<sub>14</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, mono- ou polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), un reste d'un sucre, ou représente le radical:



p étant 0, 1, 2 ou 3 et r' et r'' ayant les mêmes significations que ci-dessus,

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, et

5 R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un atome d'halogène, un hydroxyle, un radical sulphydryle, un alcoxy inférieur, un alkylthio inférieur, un radical acyloxy, acylthio ou acylamino inférieur, ou un radical amino primaire, secondaire ou tertiaire,

10 et les sels desdits composés de formule (I), à l'exclusion des composés de formule (I) dans lesquels simultanément R<sub>6</sub> = H et R<sub>7</sub> = H ou un atome d'halogène.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle inférieur a de 1 à 6 atomes de carbone et est pris 15 dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertiobutyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle a 2 ou 3 atomes de carbone et est pris 20 dans le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle et 2-hydroxypropyle.

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

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

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou phénéthyle.

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

35 8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que, lorsque R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène ou un alkyle inférieur, les acétals sont des diméthyl- ou diéthylacétals.

9. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés

40 par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par: l'acide 4-hydroxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; l'acide 4-méthoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; le 4-acétoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle; le 4-acétoxy-1-

45 méthyle-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle; l'acide 4-hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétra-

hydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; le 4-hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle; l'acide 4-mercaptop-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-

50 5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; l'acide 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque, le 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-

55 naphtalèneméthanol, le 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtaldéhyde; l'α-méthyl-[1-méthyl-6-(5,6,7,8-

tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)]-2-naphtalène méthanol;

l'α-éthyl-[1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)]-2-naphtalène méthanol; l'α-n-propyl-[1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétra-

60 hydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl]-2-naphtalène méthanol; le méthyl, 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-nap-

65 tyl)-2-naphtylméthyl éther; l'éther, 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtylméthyl éther; le méthyl, 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl céto-

70 né, 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtyl céto-

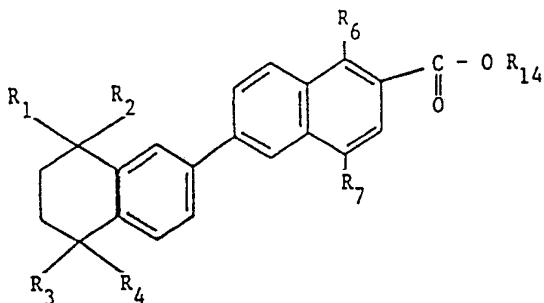
75 né, 1-méthyl-6-(5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtylméthyl acétate; le 1-méthyl-

80 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-téraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtylméthyl propionate; l'α-méthyl-[1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-

téraméthyl-2-naphtyl)]-2-naphtylméthyl acétate et l'α-méthyl-[1-

méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtylméthyl propionate.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils correspondent à la formule suivante:



dans laquelle:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un radical méthyle,

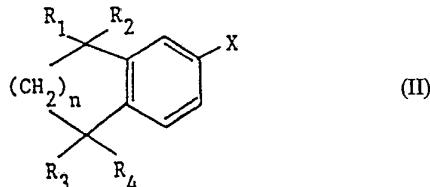
R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

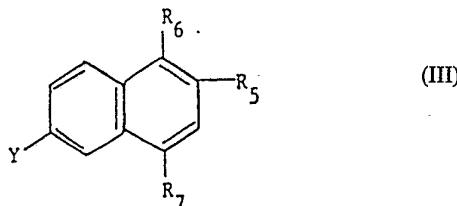
R<sub>7</sub> représente un radical acétoxy, méthoxy, hydroxy ou sulfhydryle ou encore un atome d'hydrogène lorsque R<sub>6</sub> représente un radical méthyle.

11. Composé de formule (I) ou l'un de ses sels selon l'une des revendications 1 à 10 comme agent médicamenteux.

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



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



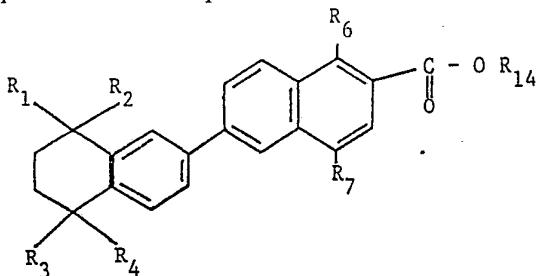
dans lesquelles:

n et R<sub>1</sub> à R<sub>7</sub> ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé par le fait que la réaction de couplage est effectuée entre -20 et +30°C.

14. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule approprié pour une administration par voie entérale, parentérale ou topique, d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels selon l'une des revendications 1 à 10.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle contient un composé de formule suivante:



dans laquelle:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un radical méthyle,

R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

5 R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R<sub>7</sub> représente un radical acétoxy, méthoxy, hydroxy ou sulfhydryle ou encore un atome d'hydrogène lorsque R<sub>6</sub> représente un radical méthyle.

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

17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un additif actif choisi dans le groupe formé par les agents antiséborrhéiques, les antibiotiques, les agents anti-inflammatoires, les caroténoïdes et les agents antipsoriasiques.

18. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels selon l'une des revendications 1 à 10.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée par le fait que la concentration en composé(s) de formule (I) est comprise entre 0,0005 à 2% en poids et, de préférence, entre 0,01% et 1% en poids.

20. Composition selon l'une des revendications 18 ou 19, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon ou shampooing.

21. Composition cosmétique selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un additif actif choisi dans le groupe formé par les agents hydratants, les agents favorisant la repousse des cheveux, les agents de sapidité, les agents conservateurs, les agents stabilisants, les agents régulateurs d'humidité, les agents régulateurs de pH, les agents modificateurs de pression osmotique, les agents émulsionnats, les filtres UV-A et UV-B et les agents antioxydants.

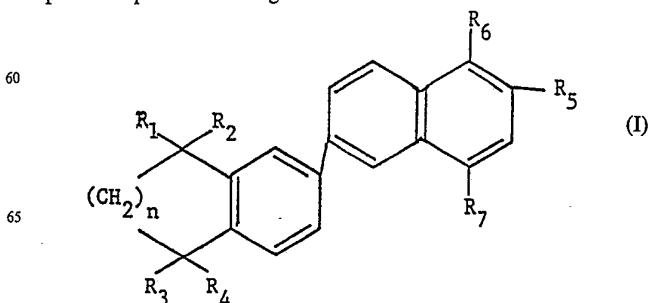
## DESCRIPTION

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

Ces nouveaux dérivés polysubstitués du naphtalène entrent dans 45 la classe des composés connus sous la dénomination de «rétiloïdes» dont les représentants les plus connus sont les acides trans et cis rétiloïques (trétiloïne et isotrétiloïne), et l'étrétinate.

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

Ces nouveaux dérivés polysubstitués du naphtalène peuvent être représentés par la formule générale suivante:



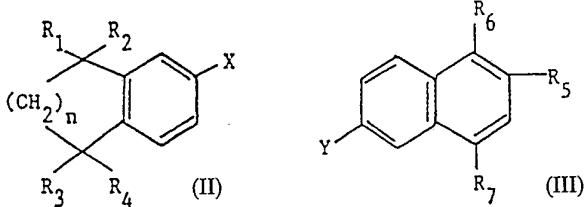


dans laquelle:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un radical méthyle,  
R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,  
R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  
R<sub>7</sub> représente un radical acétoxy, méthoxy, hydroxy, sulfhydryle ou un atome d'hydrogène lorsque R<sub>6</sub> représente un radical méthyle.

Parmi ces composés, on peut notamment citer: l'acide 4-hydroxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; l'acide 4-méthoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; le 4-acétoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle; le 4-acétoxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle; l'acide 4-hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque; le 4-hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle, l'acide 4-mercaptopropanoate de méthyle-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque et l'acide 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque.

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



dans lesquelles:

R<sub>1</sub> à R<sub>7</sub>, et n ont les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule (I), et

X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

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

Comme catalyseur, on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium et en particulier les complexes de Ni<sup>II</sup> (NiCl<sub>2</sub>) avec diverses phosphines.

La réaction de couplage est généralement effectuée à une température comprise entre -20 et +30°C dans un solvant anhydre tel que, par exemple, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane.

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

Il va de soi que le choix du dérivé halogéné du naphtalène de formule (III) pour la réaction de couplage avec le composé halogéné de formule (II) doit être tel qu'il puisse conduire, par réaction ultérieure, aux différentes significations du radical R<sub>5</sub>.

Parmi les dérivés halogénés du naphtalène de formule (III) particulièrement appropriés, on peut citer le 4-acétoxy-6-bromo-2-naphtoate de méthyle et le 4-acétoxy-6-bromo-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle.

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

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels 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 chlorhydrates, de bromhydrates ou de citrates, lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

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

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

Ils présentent également une activité renforcée dans le test de différenciation des cellules de tétracarcinome embryonnaire F9 (Cancer Research 43, page 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, notamment:

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

Ils sont également actifs pour certaines affections rhumatismales, notamment le rhumatisme psoriasique.

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

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I).

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

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

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 2 µg/kg à 2 mg/kg et de préférence de 10 à 100 µg/kg.

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

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

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

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

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

Les composés de formule (I) et/ou leurs sels selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire, et notamment pour l'acné, pour la repousse des cheveux, l'antichute, pour lutter contre

l'aspect gras de la peau ou des cheveux ou dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou encore pour lutter contre les peaux physiologiquement sèches.

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

La concentration en composé(s) de formule (I) dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs, et notamment: des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée, des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthyl-cystéine, la S-benzyl-cystéamine et leurs dérivés, la tioxolone, des antibiotiques, comme l'érythromycine, la néomycine et les tétracyclines; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le «Minoxidil» (diamino-2, 4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés; l'anthraline et ses dérivés; le diazoxyde, la phénytoïne et l'iode d'oxapropanium; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens; des caroténoïdes, et notamment le  $\beta$ -carotène; des agents antipsoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés, les acides eicosatétranoïque 5,8,11,14 et -trienoïque 5,8,11.

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

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

#### *Exemple 1:*

##### *4-Acétoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle*

On dissout 4,54 g (17 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphthalène dans 30 ml de tétrahydrofurane (THF) et on traite par 0,62 g (25,5 mmoles) de magnésium. Une fois le magnésien formé, on refroidit à 20° C et ajoute 2,3 g (17 mmoles) de chlorure de zinc ( $ZnCl_2$ ) anhydre. On agite une heure à température ambiante, puis ajoute 3,23 g (10 mmoles) de 4-acétoxy-6-bromo-2-naphtoate de méthyle et le complexe  $NiCl_2/\text{P}_2\text{P}\text{p}\text{P}_2$  (90 mg, 0,17 mmole). On agite une heure puis verse dans l'eau (100 ml) et extrait avec du dichlorométhane ( $2 \times 100$  ml). On lave la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau jusqu'à neutralité, sèche et évapore. On obtient ainsi 2,50 g (58%) de 4-acétoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle qui fond à 201° C.

#### *Exemple 2:*

##### *Acide-4-hydroxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque*

1,7 g (3,95 mmoles) d'ester obtenu à l'exemple 1 sont ajoutés à un mélange de 100 ml de soude méthanolique (2M) et 50 ml d'eau. On chauffe 4 h à reflux, évapore à sec, reprend par de l'eau (100 ml) et extrait à l'éther (300 ml). La phase aqueuse est récupérée, portée à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Après avoir extrait le précipité à l'éther (300 ml), on lave à l'eau jusqu'à neutralité puis sèche et évapore. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient ainsi 1,3 g (88%) d'acide-4-hydroxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque qui fond à 299° C.

#### *Exemple 3:*

##### *Acide-4-méthoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque*

0,8 g (2,1 mmoles) de l'acide obtenu à l'exemple 2, dissous dans 5 ml de THF, est ajouté goutte à goutte à une suspension d'hydrure de sodium (0,113 g; 4,7 mmoles) dans 10 ml de THF. On agite deux heures à température ambiante puis ajoute 10 ml de diméthylformamide et 0,90 g (6,3 mmoles) d'iode de méthyle. On agite une heure puis verse dans l'eau et l'on amène à pH 1 (acide chlorhydrique concentré). Après extraction à l'éther, on décante la phase organique puis sèche et évapore. Le solide formé est recristallisé dans un mélange d'éther diisopropylique (50%) et de cyclohexane (50%). On obtient ainsi 0,60 g (74%) d'acide-4-méthoxy-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque qui fond à 242° C.

#### *Exemple 4:*

##### *4-Acétoxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle*

###### *20 a) Préparation du 4-acétoxy-6-bromo-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle*

On ajoute goutte à goutte une solution de p-bromo-acétophénone (18,9 g; 100 mmoles) et de succinate de méthyle (17,6 g; 120 mmoles) dans 40 ml de tert.-butanol à une suspension de tert.-butylate de potassium (12,4 g; 110 mmoles) dans le tert.-butanol (50 ml). On chauffe trois heures à reflux, puis acidifie à pH 4 avec HCl concentré. On évapore à sec et extrait à l'éther. On lave à l'eau, puis on extrait avec une solution de carbonate de sodium, on acidifie et extrait à l'éther. On sèche et évapore. On obtient un solide qui est recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 21,9 g (70%) d'acide 5-p-bromophénol-3-carbéthoxy-5-méthyl-3-penténoïque qui fond à 107° C. Cet acide (21,7 g; 69,3 mmoles) est chauffé à reflux dans un mélange d'anhydride acétique (90 ml) et d'acétate de sodium (11 g). Après 3 heures, on évapore à sec puis extrait à l'éther. 35 La phase organique est lavée successivement avec de l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium, puis encore avec de l'eau. On sèche et évapore. On obtient une huile qui cristallise à partir de cyclohexane. On obtient ainsi le 4-acétoxy-6-bromo-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle qui fond à 78° C.

###### *40 b) 4-Acétoxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle*

De manière analogue à l'exemple 1, en partant de 3,4 g (10 mmoles) de 4-acétoxy-6-bromo-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle, on obtient 1,6 g (36%) de 4-acétoxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle qui fond à 170° C.

#### *Exemple 5:*

##### *Acide-4-hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque*

De manière analogue à l'exemple 2, en partant de 1,3 g (2,9 mmoles) de l'ester décrit à l'exemple 4, on obtient 0,70 g (64%) d'acide-4-hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque, qui fond à 266° C.

#### *Exemple 6:*

##### *4-Hydroxy-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle*

Dans un ballon, on introduit 8,1 g (0,0209 mole) de l'acide obtenu à l'exemple 5, 100 ml de méthanol et 0,6 ml (0,0105 mole) d'acide sulfurique concentré, puis chauffe à reflux durant 8 heures. Après évaporation à sec, on reprend par de l'eau, neutralise avec du 65 bicarbonate de sodium puis extrait au dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, on évapore puis recristallise le solide obtenu dans l'acétonitrile. Rendement: 7,6 g (90,5%), point de fusion: 224-225° C.

RF: 0,5 [plaques de silice Merck, l'éluant étant un mélange d'éther-hexane (50:50)].

*Exemple 7:*

*Acide 4-mercaptopropanoate de méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque*

Préparation du 4-(diméthylamino thiocarbonyloxy)-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle

a) Dans un ballon, on introduit 1,9 g (0,064 mole) d'hydrure de sodium à 80% dans 50 ml de diméthylformamide (DMF). On ajoute goutte à goutte 21,5 g (0,0534 mole) de l'ester obtenu à l'exemple 6 dans 50 ml de DMF puis agite une heure à température ambiante. On ajoute ensuite 9,3 g (0,0748 mole) du chlorure de diméthyl thiocarbamoyle dans 50 ml de DMF et agite deux heures à température ambiante. On verse dans 300 ml de HCl 1N, extrait à l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau bicarbonatée, sèche sur sulfate de magnésium puis évapore.

Après recristallisation dans le mélange hexane-cyclohexane, on obtient 23 g du produit attendu (88%) de point de fusion: 142-143°C.

RF: 0,5 (plaques de silice Merck, l'éluant étant le dichlorométhane).

Préparation du 4-(diméthylamino carbonylthio)-1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoate de méthyle

b) Dans un ballon sous azote, on introduit 23 g (0,047 mole) de l'ester obtenu ci-dessus et chauffe à 260°C pendant 15 minutes. On dissout ensuite dans le minimum de dichlorométhane et chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant du dichlorométhane. On obtient ainsi 18,2 g de l'intermédiaire attendu (79,2%).

RF: 0,45 (plaques de silice Merck, l'éluant étant le dichlorométhane).

c) Dans un ballon, on introduit 18,2 g (0,0372 mole) de l'ester précédent et 400 ml de soude méthanolique 2N. On chauffe à reflux 8 heures puis évapore à sec. On reprend le résidu par de l'eau, acidifie à pH 1 avec HCl concentré puis extrait à l'éther éthylique. Après décantation de la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation et recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 11,5 g (76%) du produit attendu.

RF: 0,25 (plaques de silice Merck, l'éluant étant l'éther).

*Exemple 8:*

*Acide 1-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-naphtoïque*

Dans un ballon, on introduit 11,5 g (0,0284 mole) de l'acide obtenu à l'exemple 7 et 300 ml d'alcool éthylique. Sous azote, on ajoute 40 g de Ni de Raney et chauffe deux heures à reflux. On filtre le catalyseur, évapore la phase alcoolique puis chromatographie le solide obtenu sur colonne de silice en utilisant un mélange éther-hexane (80:20).

Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 5,4 g du produit attendu qui présente un point de fusion de 243-244°C (Rendement 52%).

RF: 0,2 (plaques de silice Merck, l'éluant étant de l'éther).

*EXEMPLES DE COMPOSITIONS*

*Exemple 1: Comprimé de 0,2 g*

5	Composé de l'exemple 2	0,001 g
	Amidon	0,114 g
	Phosphate bicalcique	0,020 g
	Silice	0,020 g
	Lactose	0,030 g
	Talc	0,010 g
	Stéarate de magnésium	0,005 g

10 Dans cet exemple on peut remplacer le composé de l'exemple 2 par la même quantité de l'exemple 8.

*Exemple 2: Gélule de 0,5 g - Formule de la poudre*

15	Composé de l'exemple 2	0,001 g
	Amidon de maïs	0,150 g
	Stéarate de magnésium	0,250 g
	Saccharose QSP	0,500 g

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

*Exemple 3: Onguent*

25	Composé de l'exemple 5	0,001 g
	Alcool stéarylique	3,000 g
	Lanoline	5,000 g
	Vaseline	15,000 g
	Eau distillée QSP	100,000 g

25 Dans cet exemple, on peut remplacer le composé de l'exemple 5 par la même quantité du composé de l'exemple 8.

*Exemple 4: Gel*

30	Composé de l'exemple 5	0,005 g
	Hydroxypropyl cellulose vendue par la société Hercules sous le nom de «Klucel HF»	2,000 g
	Eau:éthanol (50:50) QSP	100,000 g

*Exemple 5: Crème huile-dans-l'eau non ionique*

35	Composé de l'exemple 5	0,050 g
	Alcool cétylelique	3,000 g
	Alcool stéarylique	3,400 g
	Alcool cétylelique oxyéthyléné (20 moles)	0,630 g
	Alcool stéarylique oxyéthyléné (20 moles)	1,470 g
	Monostéarate de glycérol	2,000 g
	Huile de vaseline	15,000 g
	Glycérine	10,000 g
	Conservateurs	qs
	Eau distillée QSP	100,000 g

*Exemple 6: Onguent*

40	Composé de l'exemple 5	0,020 g
	Myristate d'isopropyle	81,700 g
	Huile de vaseline fluide	9,100 g
	Silice vendue par la société Degussa sous le nom d'«AEROSIL 200»	9,180 g