

Brevet N°

85534

du 5 septembre 1984

Titre délivré :

3 AVR. 1986

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'ORÉAL, 11, rue Royale à 75008 Paris, France, représentée par Maître Alain RUMAVIRA, avocat-avoué à Luxembourg, 11a, boulevard Joseph II, agissant en qualité de mandataire, (1)

dépose(nt) ce cinq septembre 1984 quatre-vingt-quatre à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg: (2)

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant: (3)

"Nouveaux dérivés du benzonorbornene, leur procédé de préparation et compositions médicamenteuse et cosmétique les contenant" (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 3 septembre 1984

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 5 septembre 1984

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

Monsieur Gérard LANGE, 44, avenue Lecoeur, 92110 St-Denis, (5)

Monsieur Jean LANGE, 11, rue de la Croix, 8001 Tremblay les Genettes,

Monsieur Serge TESTE, 120, rue Anatole France, 93300 Aulnay sous Bois

Monsieur Étienne SIBERT, Villa 25, Mareaux de Val-Bosquet, Chemin de Val-Bosquet, 93300 Antibes; tous en France

révèndiquènt pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)

// déposée(s) en // le // (7)

au nom de // (8)

élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (9)

11a, boulevard Joseph II (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.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu représenté par // agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

2.4944

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 benzonorbornene; leur
procédé de préparation et compositions
médicamenteuse et cosmétique les contenant".

Al

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

5 L'invention concerne de nouveaux composés chimiques constitués par des benzonorbornènes substitués sur un des atomes de carbone du cycle benzénique, ainsi que, d'une part, le procédé de préparation permettant d'obtenir ces nouveaux composés et, d'autre part, l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions cosmétiques
10 ou comme préparations pharmaceutiques dans le traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) ainsi que dans le traitement des affections dermatologiques à composante inflammatoire et/ou immuno-allergique.

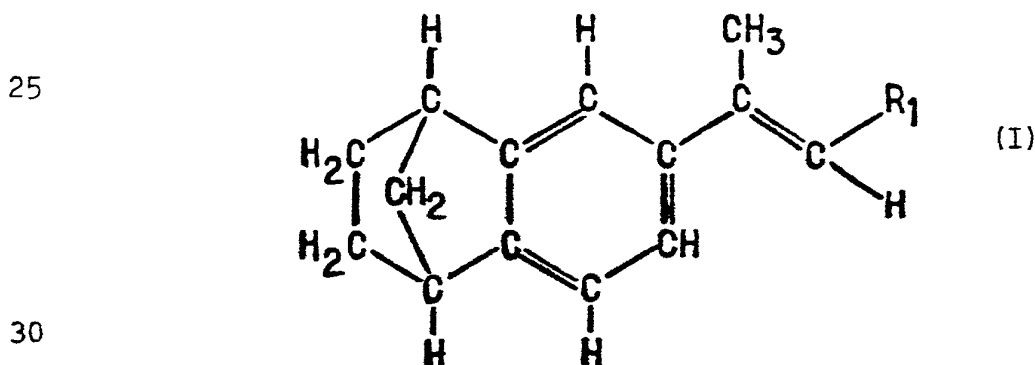
15 L'action thérapeutique de la vitamine A sous sa forme acide, aldéhyde ou alcool est bien connue en dermatologie (voir à cet égard la publication "EXPERIENTIA, volume 34 pages 1105-1119 (1978)) ; cette action dans le traitement des proliférations cutanées, de l'acné, du psoriasis et des affections analogues sera désigné ci-après par
20 l'expression générique "action rétinolique". On a constaté que des produits ayant une structure analogue à la vitamine A présentaient également une action rétinolique, mais que l'effet secondaire d'hypervitaminose toxique pouvait, pour certains composés, être multiplié 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) ; ainsi, les demandes de brevet français 2 422 620 et 2 529 458 décrivent de-----
25 nouveaux dérivés du stilbène et du méthylstyryl-naphtalène comportant, sur le noyau où est greffée une chaîne substitutive insaturée, un certain nombre de groupes méthyles, car il ressortait des études effectuées que la multiplication des groupes méthyles semblait améliorer
30



l'efficacité thérapeutique (voir la publication "EUR. J. MED. CHEM. précitée).

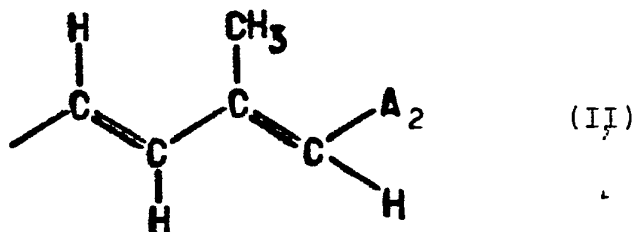
Le benzonorbornène et certains de ses dérivés étaient déjà connus (voir à cet égard J. ORG. CHEM., 5 32, pages 893-901 (1967)) et J. AM. CHEM. SOC., 87:21, pages 4794-4804 (1965), mais jamais il n'avait été mis en évidence que ces dérivés du benzonorbornène pouvaient avoir une action rétinolique. Il a ensuite été indiqué que certains dérivés du norbornène avaient une activité rétinolique (voir à cet égard la publication J. MED. CHEM. 1980, 23, 10 pages 1013-1022 et 1981, 24, pages 1214-1223). Cependant, dans la recherche de l'amélioration de l'efficacité thérapeutique, l'homme de métier, sachant qu'il fallait augmenter les substitutions méthyles sur le noyau, était amené à s'écarter des dérivés du benzonorbornène. Or, il s'est avéré, 15 selon l'invention, que, de façon surprenante, certains dérivés du benzonorbornène possèdent une action rétinolique particulièrement intéressante.

L'invention a donc pour objet le produit industriel 20 triel nouveau que constitue un nouveau composé chimique dérivé du benzonorbornène correspondant à la formule générale (I)



formule dans laquelle le groupe R_1 est en position cis (Z) ou trans (E) par rapport au groupe méthyle, R_1 étant un groupement insaturé pouvant avoir l'une des deux 35 significations suivantes :

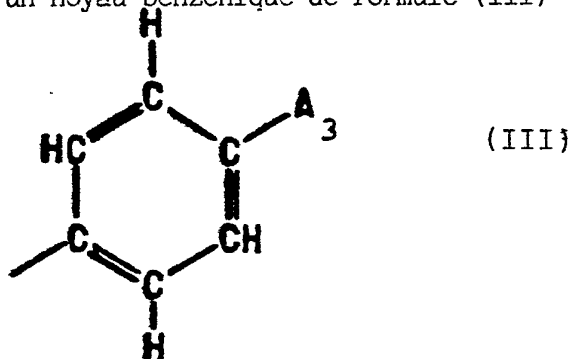
1) une chaîne polyénique de formule (II)



dans laquelle les substituants de chacune des deux doubles liaisons peuvent être en cis ou en trans,

le groupement A_2 étant pris dans le groupe formé par un groupement CH_2OR' , dans lequel R' représente l'hydrogène ou un radical alkyle C_1-C_4 , et un groupement COR_2 , dans lequel R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy C_1-C_6 , aryloxy, benzyloxy, amino, alkyle C_1-C_4 , un radical hydroxyle et les sels d'acide carboxyliques correspondants ou encore un reste de sucre tel que le glucose, le mannitol et le pentaérythritol ;

2) un noyau benzénique de formule (III)

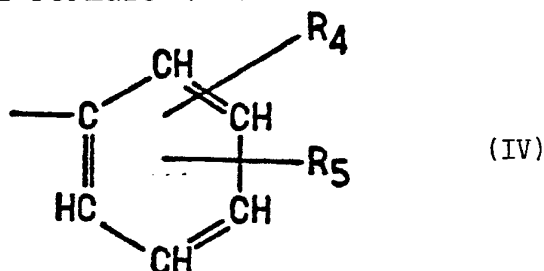


le groupement A_3 de la formule (III) étant pris dans le groupe formé par les significations ci-dessus données pour le groupement A_2 , un atome d'hydrogène, un radical alkyle C_1-C_4 , un groupement alkylthio SR'' , alkylsulfinyl SR'' , alkylsulfonyl SO_2R'' , dans lesquels R'' représente un groupe alkyle C_1-C_4 .

Lorsque A_2 ou A_3 représente un radical COR_2 et que R_2 représente un alcoxy en C_1-C_6 , on préfère que R_2 soit un radical OR_3 , R_3 étant choisi dans le groupe formé par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, hexyle, ou un alkyle en C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs hydroxyles et, notamment l'hydroxy-2 éthyle, l'hydroxy-2 propyle ou les isomères du dihydroxypropyle comme le dihydroxy-2,3 propyle et le (dihydroxy-1,3)propyle-2

Lorsque A_2 ou A_3 représente COR_2 , R_2 étant un hydroxyle, ce groupe carboxylique peut avantageusement être salifié par une base forte telle que la soude ou la potasse ou par une amine compatible avec la peau telle que la triéthanolamine.

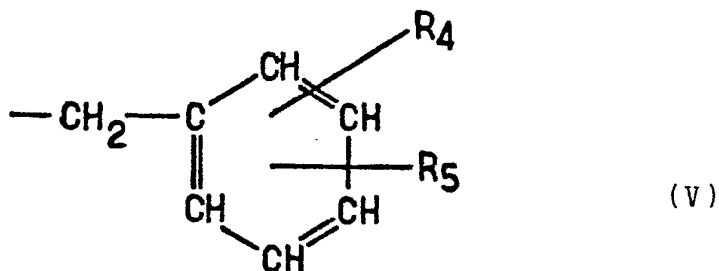
Lorsque A_2 ou A_3 est un radical COR_2 et que R_2 est un aryloxy de formule O-aryle, le radical aryle de R_2 peut avantageusement correspondre à la formule (IV)



formule dans laquelle R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un atome d'halogène, un groupe carboxyle ou un trifluorométhyle.

Lorsque A_2 ou A_3 est un radical COR_2 et que R_2 est un benzyloxy de formule O-benzyle, le radical benzyle de R_2 peut avantageusement correspondre à la formule (V)

5



10

formule dans laquelle R_4 et R_5 ont les mêmes significations que dans la formule (V).

15

Lorsque A_2 ou A_3 est un radical COR_2 et que R_2 représente un amino de formule NR_6R_7 , R_6 et R_7 peuvent avantageusement représenter, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un alkyle C_1-C_4 , linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyles, l'un des deux radicaux R_6 ou R_7 pouvant être également, lorsque l'autre est un atome d'hydrogène, un radical aryle de formule (IV), un radical benzyle de formule (V), formules dans lesquelles R_4 et R_5 ont les significations indiquées ci-dessus, un reste d'acide-amino ou un reste de glucosamine.

20

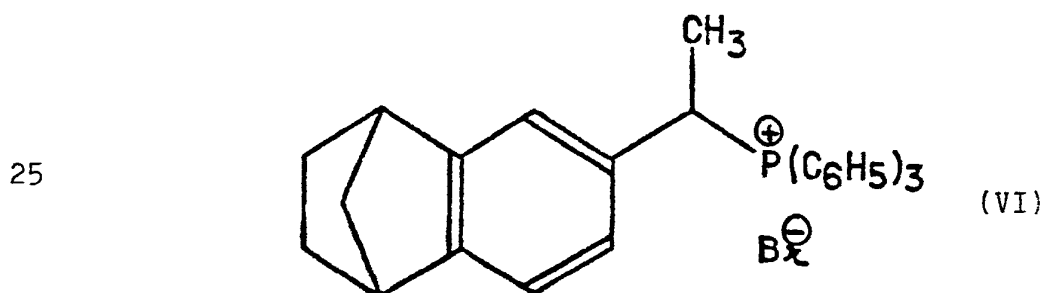
25

Lorsque F_1 est une chaîne polyénique de formule (II), si on numérote 2 le carbone portant le groupe A_2 , 3 le carbone portant CH_3 et 4 le carbone adjacent suivant de la chaîne, les structures au niveau des carbones 2 et 4 peuvent être 2-E, 4-E, ou 2-Z, 4-Z, ou 2-E, 4-Z, ou encore 2-Z, 4-E.

30

L'invention a également pour objet un procédé de
préparation des nouveaux composés de formule (I). Selon
l'invention, la synthèse des composés de formule (I)
utilise comme matière première l'acétyl-2 benzonorbornène
5 qui est décrit dans la publication J. AM. CHEM. SOC.,
87, pages 4794-4804 précitée. Dans une première étape,
on réduit l'acétyl-2 benzonorbornène par le borohydrure de
sodium pour obtenir l'alcool secondaire correspondant ;
dans----- une deuxième étape, on fait agir le tribromure
10 de phosphore sur l'alcool secondaire précité pour obtenir
le bromure correspondant ; --- dans une troisième étape,
on fait agir sur le produit obtenu la triphénylphosphine
pour obtenir le bromure de triphénylphosphonium correspondant ;
dans une quatrième étape, après purification du composé obtenu,
15 on le fait réagir, ----- par une réaction de Wittig,
sur un aldéhyde HCOR_1 où R_1 a les significations indiquées
ci-dessus, ----- pour obtenir le produit de
formule (I).

Le procédé de préparation selon l'invention
20 utilise donc, dans sa dernière étape, le bromure de triphényl-
phosphonium de formule (VI)



que l'on fait réagir avec un aldéhyde de formule (VII)

30



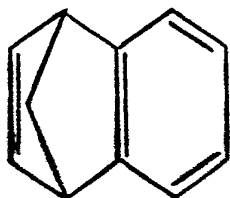
35

Parmi les aldéhydes que l'on peut utiliser, on peut citer le formyl-4 benzoate de méthyle, que l'on peut trouver dans le commerce.

On a également utilisé, à titre d'exemple d'aldéhyde, le formyl-5 méthyl-3 pentadiène-2,4 oate d'éthyle, qui est synthétisé en deux étapes, comme² indiqué dans la publication précitée EXPERIENTIA 1978, 34, pages 1105-1119 (voir également CHEMICAL ABSTRACTS 57 , 2056 b et 58, 10066 e) ; dans ce procédé, on fait réagir en présence d'hydruure de sodium, dans le tétra-
 10 hydrofuranne, l'aldéhyde pyruvique-diméthylacétal et le triéthylphosphonoacétate, qui sont tous les deux des produits commerciaux. On obtient ainsi un ester insaturé sur lequel on condense le vinyléther éthylique en
 15 présence de trifluoroéthérate de bore ; le produit de condensation est alors hydrolysé par l'acide phosphorique et l'aldéhyde obtenu est purifié par recristallisation.

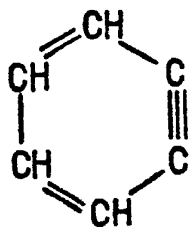
Selon un mode préféré de mise en oeuvre du procédé selon l'invention, on obtient l'acétyl-2
 20 benzonorbornène selon le processus opératoire suivant :

a) pour obtenir le benzonorbornadiène de formule (VIII)



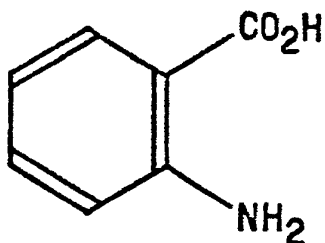
(VIII)

on fait réagir le cyclopentadiène fraîchement distillé sur le benzyne de formule (IX)



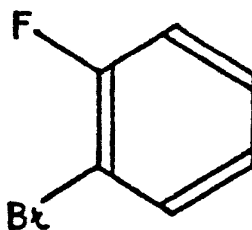
(IX)

Le benzyne de formule (IX) est préparé soit à partir de l'acide amino-2 benzoïque de formule (X)



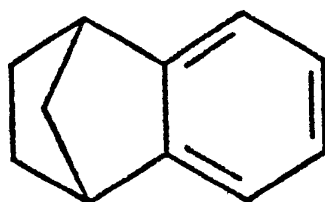
(X)

que l'on traite par le nitrite d'isoamyle, soit à partir de l'organomagnésien du bromo-2 fluorobenzène de formule (XI)



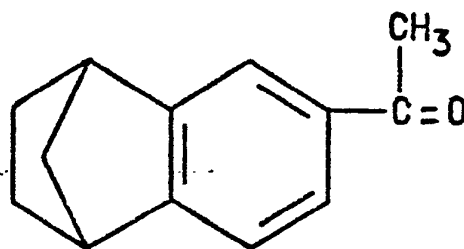
(XI)

b) le benzonorbornadiène de formule (VIII) est purifié par distillation puis réduit par hydrogénation en présence de palladium sur charbon, la réduction permettant d'obtenir le benzonorbornène de formule (XII)



(XII)

c) le benzonorbornène de formule (XII) est acétylé par réaction de Friedel et Craft----- avec du chlorure d'acétyle en présence de chlorure d'aluminium ; cette acétylation est sélective en β et l'on obtient l'acétyl-2 benzonorbornène de formule (XIII)



(XIII)

qui sert de matière première au procédé de préparation selon l'invention.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être de structure trans (structure E) ou de structure cis (structure Z) ; l'invention porte sur l'ensemble des isomères ainsi que sur les isomères optiques. Il convient d'ailleurs de préciser que lorsque ces produits sont exposés à la lumière, il peut y avoir des transformations d'un type d'isomère dans un autre type.

Selon l'invention, on a constaté que les composés de formule (I) ont une action rétinolique et conviennent particulièrement bien pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) ainsi que les affections dermatologiques à composante inflammatoire et/ou

immuno-allergique, notamment pour traiter 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
5 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. L'in-
10 vention porte donc également sur des compositions médicamenteuses contenant les composés de formule (I).

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

On observe une bonne activité des composés de formule (I) sur une très grande gamme de dilution ; on peut utiliser notamment des concentrations en composé(s)
20 actif(s) allant de 0,0005 % à 2 % en poids. Il est bien entendu possible d'utiliser des concentrations supérieures lorsque ceci est rendu nécessaire pour une application thérapeutique particulière ; toutefois, les concentrations préférées en principe actif sont comprises entre 0,01
25 et 1 % en poids.

Lorsque les composés selon l'invention sont utilisés par administration topique, ils se présentent avantageusement sous la forme d'onguents, de pommades, de teintures, de crèmes, d'émulsions, de solutions, de
30 lotions, de sprays, de gels, de suspensions, de poudres, de timbres, de tampons imbibés. Les composés selon l'invention sont mélangés à des supports inertes non toxiques, généralement liquides ou pâteux, appropriés au traitement par voie topique. On peut avantageusement utiliser des solutions à environ
35 0,001 %-0,3 % en poids de substance(s) active(s), des crèmes à environ 0,002 %-0,5 % de substance(s) active(s).



Les composés de formule (I) peuvent être utilisés par voie entérale. Par voie orale, on administre les composés de formule (I) à raison d'environ 2 μ g jusqu'à 2 mg par jour par kg de poids corporel ; une posologie excessive peut se manifester sous la forme d'une hypervitaminose A reconnaissable à ses symptômes et pouvant faire craindre une toxicité hépatique nécessitant un contrôle biologique de la fonction hépatique. La dose nécessaire peut être administrée en une ou plusieurs prises. Pour l'administration par voie orale, les formes appropriées sont, par exemple, les comprimés, les gélules, les dragées, les sirops, les suspensions, les solutions, les poudres, les granulés, les émulsions ; un mode d'administration préféré consiste à utiliser des gélules contenant de 0,1 mg à environ 1 mg de substance active.

Les composés de formule (I) peuvent également être administrés par voie parentérale sous forme de solutions ou suspensions pour perfusions ou injections intraveineuses ou intramusculaires. Dans ce cas, on administre avantageusement les composés de formule (I) à raison d'environ 2 μ g jusqu'à 2 mg par jour et par kg de poids corporel ; en général, l'administration parentérale s'effectue à raison de 0,01 mg à 1 mg de composé(s) actif(s) par ml.

Le support pharmaceutiquement acceptable peut renfermer, par exemple, de l'eau, de la gélatine, du lactose, de l'amidon, du talc, de la vaseline, de la gomme arabique, des polyalcoylèneglycols, du stéarate de magnésium. Les comprimés, poudres, granulés, dragées ou gélules peuvent contenir des liants, des charges, des supports pulvérulents ; les solutions ou suspensions peuvent contenir des diluants, des solvants, des épaississants.

Dans le traitement des désordres de la kératinisation, les composés de formule (I) utilisés dans les compositions médicamenteuses selon l'invention agissent en accroissant la production épithéliale folliculaire des cellules non-adhérentes, délogeant ainsi et faisant partir le du comédon acnéique. Ces composés réduisent la taille des glandes sébacées et inhibent partiellement la sécrétion du sébum.

Les composés de formule (I) 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'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux ou pour la protection contre les effets néfastes du soleil.

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

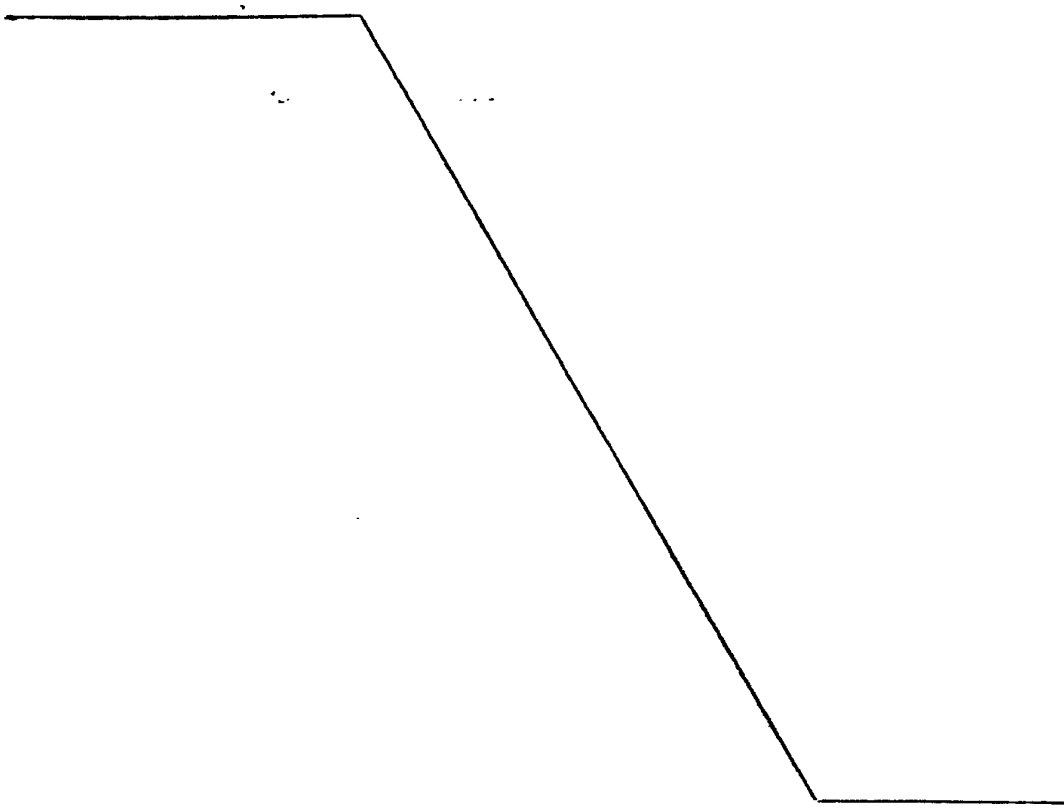
La concentration en composé(s) de formule (I) dans ces compositions cosmétiques est comprise entre 0,0005 et 2 % en poids et, de préférence, entre 0,01 et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions 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 ou les tétracyclines ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide et le Phénytoïne, l'anthraline et ses dérivés, des agents anti-inflammatoires, stéroïdiens et non-stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notam-

ment le β -carotène ; des agents antipsoriatiques, tels que l'anthraline et ses dérivés, les acides eicosatétraynoïque 5,8,11,14 et -triynoïque 5,8,11.

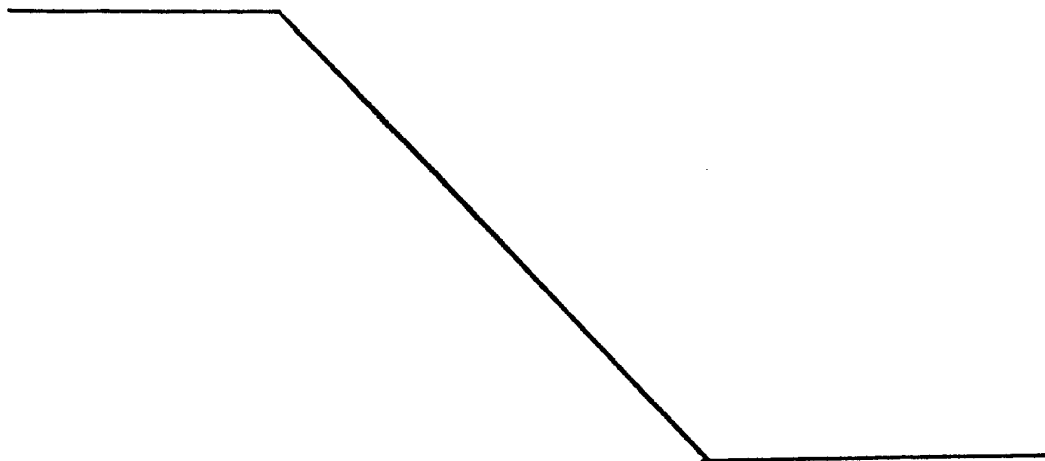
5 Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents
10 émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxy-anisole ou le butylhydroxy-toluène.

Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va en décrire maintenant plusieurs exemples de réalisation. Les exemples A, B, C décrivent des étapes de
15 préparation préalables aux étapes faisant partie intégrante du procédé de préparation selon l'invention.



EXEMPLE APréparation de l'acétyl-2 benzonorbornène (formule (XIII))Première étape : préparation du benzonorbornadiène (formule (VIII))

- 5 Dans un ballon muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une arrivée d'azote, d'une ampoule à brome, et protégé de l'humidité de l'air par un tube à chlorure de calcium, on place 10 g de tournure de magnésium que l'on recouvre avec environ 75 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On
- 10 ajoute alors 25 cm³ d'une solution, préalablement préparée, de 65 g d'ortho-fluorobromobenzène et de 26 g de cyclopentadiène dans 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Par chauffage local au sèche-cheveux du mélange réactionnel, la formation de l'organo magnésien commence et l'ébullition du
- 15 solvant est alors maintenue par addition goutte-à-goutte du reste de solution. L'introduction totale est réalisée en environ 1 heure. Le mélange est ensuite filtré à la température ordinaire et la solution est concentrée sous pression réduite. La solution est reprise à l'éther et la phase
- 20 étherée est lavée au chlorure d'ammonium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium ; le solvant est ensuite éliminé par évaporation sous vide. Le résidu est alors distillé et on obtient, avec un rendement de 40 %, le benzonorbornadiène dont le point d'ébullition est de 82-83°C sous
- 25 une pression de 16 millibars.



Deuxième étape : préparation du benzonorbornène
(formule XII)

A une solution de 40 g de benzonorbornadiène dans 400 cm³ de méthanol dégazé à l'azote, on ajoute
5 4 g d'un catalyseur qui contient 10 % de palladium sur charbon. Dans ce mélange, on fait barboter de nouveau de l'azote et la solution hétérogène est placée sous agitation pendant trois heures à une pression relative d'hydrogène de 2 bars.----- Le mélange est ensuite
10 filtré, concentré sous pression réduite et le benzonorbornène est purifié par distillation ; sa température d'ébullition à 22,5 millibars est de 86°C. On obtient 33 g de produit dont le spectre de résonance magnétique nucléaire correspond à la structure attendue.

15 Troisième étape : préparation de l'acétyl-2 benzonorbornène (formule XIII)

A une solution de 30 g de benzonorbornène dans 400 cm³ de sulfure de carbone, on ajoute 30 cm³ de chlorure d'acétyle puis, progressivement, par petites quantités,
20 on introduit, en environ deux heures, 10,5 g de chlorure d'aluminium anhydre. A ce stade, on vérifie la transformation totale du produit de départ par chromatographie sur couche mince. Le mélange réactionnel est alors versé dans deux litres d'eau glacée puis neutralisé au
25 bicarbonate de sodium. Après trois extractions à l'éther, la phase étherée est séchée sur du sulfate de sodium puis concentrée. On obtient 38 g d'huile orange, qui correspond au produit attendu.

EXEMPLE B

30 Synthèse du bromure de (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl -2)-1 éthyl triphénylphosphonium (formule VI)

On dissout 15 g d'acétyl-2 benzonorbornène dans 75 cm³ de méthanol refroidi à 0°C. On introduit, par petites fractions, 3 g de borohydrure de sodium et on maintient l'agitation pendant une heure. Lorsque le produit
35

de départ est transformé (ce que l'on vérifie par chromatographie sur couche mince), on concentre le milieu réactionnel de moitié et on le verse sur environ 250 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait par deux fois à l'éther. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le spectre ^1H de résonance magnétique nucléaire est conforme à la structure attendue. Les 14 g d'alcool ainsi obtenus sont solubilisés dans 75 cm³ de dichlorométhane. On additionne goutte à goutte, à 0°C, 6 cm³ de tribromure de phosphore. On maintient l'agitation et la température à 0°C pendant environ deux heures ; puis on verse le milieu réactionnel sur 300 cm³ d'eau glacée et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, séchée et concentrée sous pression réduite. On récupère 15 g de dérivé bromé. Le spectre ^1H de résonance magnétique nucléaire est conforme à la structure attendue. Le produit ainsi obtenu est mis en solution dans 150 cm³ de toluène anhydre. On ajoute 16 g de triphénylphosphine et on porte le milieu réactionnel au reflux du toluène pendant 24 heures. Après refroidissement, le produit attendu décante sous forme d'huile et cristallise dans l'éther.

On récupère 27 g de sel de triphénylphosphonium soit un rendement global de 65 %.
Masse moléculaire trouvée : 513.
Point de fusion : 156-158°C.

EXEMPLE C

Synthèse de l'éthylformyl-5 méthyl-3 pentadiénoate-2,4

30 Première étape : synthèse du diméthylacétal-3 isocrotonate d'éthyle

Dans un réacteur de deux litres muni d'une agitation mécanique, on introduit, sous atmosphère inerte, 24 g d'hydrure de sodium à 50 % en poids, préalablement lavé à l'hexane, en suspension dans 500 cm³ de tétrahydro-

furanne anhydre. La suspension est refroidie à 0°C et on additionne environ 1 cm³ d'éther couronne (15-Crown-5).

On ajoute goutte à goutte, en maintenant la température inférieure à 20°C, une solution de 112 g de triéthylphosphonoacétate et de 59 g d'aldéhyde pyruvique-diméthylacétal dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre. On observe un dégagement gazeux et un épaississement du milieu réactionnel. Après addition (environ deux heures), on maintient l'agitation pendant une heure à température ambiante. La solution est versée sur environ 1 litre d'eau glacée et extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium, séchée et concentrée sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par distillation sous pression réduite : il bout à 50-53°C sous une pression de 0,13 millibar. On récupère 77 g d'un mélange (20/80) d'isomères cis-trans, (détermination par résonance magnétique nucléaire ¹H), ce qui correspond à un rendement de 82 %.

20 Deuxième étape : synthèse du formyl-5 méthyl-3 pentadiénoate-2,4

Dans un ballon de 1 litre, on solubilise 75 g du produit obtenu dans la première étape dans 500 cm³ d'hexane anhydre et on porte la solution à 40°C. On ajoute 1,8 cm³ de diéthyléthérate de trifluorure de bore et on ajoute, sous atmosphère inerte, 30 cm³ d'éthylvinyléther en maintenant la température inférieure à 50°C. Après addition, on maintient l'agitation pendant une heure à 40-50°C. On ajoute 10 g de bicarbonate de sodium, on filtre et on concentre sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris avec 350 cm³ d'acétate d'éthyle. Cette solution est introduite dans un ballon contenant 60 g d'acide orthophosphorique et 250 cm³ d'eau distillée. Le milieu réactionnel est porté au reflux de l'acétate d'éthyle (70-75°C) pendant cinq heures sous forte agita-

tion puis concentré sous pression réduite et extrait avec 500 cm³ de toluène. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 47 g de produit brut cristallisé. Après recristallisation dans l'hexane, on récupère 28 g de produit pur correspondant à la structure trans-trans.

La masse moléculaire trouvée est de 169. Le point de fusion est de 49-50°C.

10

EXEMPLE 1

Synthèse du tout-trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2)-7 méthyl-3 octatriénoate-2,4,6 d'éthyle
(composé de formule (I) dans lequel R₁ est une chaîne polyénique et A a la signification COOC₂H₅)

15

A une suspension de 10,25 g (0,02M) du bromure préparé à l'exemple B dans 100 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, 20 cm³ de n-butyllithium (1,6M). Après deux heures d'agitation à température ambiante de la solution rouge intense, on ajoute 3 cm³ de dichlorométhane pour détruire l'excès de butyllithium et on introduit, à l'abri de la lumière, 3,3 g de l'ester éthylique préparé à l'exemple C en solution dans 20 cm³ de dichlorométhane. L'agitation est maintenue pendant deux heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm³ d'une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec 3 fois 100 cm³ d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient une huile jaune, qui est purifiée par passage sur une colonne de gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle 95/5). On obtient 3,9 g d'une huile jaune qui, par cristallisation dans un mélange hexane/méthanol, fournit 2,1 g (31 %) de l'ester tout-trans attendu. Le spectre ¹H 250 MHz en résonance magnétique nucléaire est conforme à la structure attendue.

25

30

35

Masse moléculaire trouvée : 322 .

Point de fusion : 78-80°C.



EXEMPLE 2Synthèse de l'acide tout-trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-7 méthyl-3 octatriénoïque-2,4,6

(composé de formule (I) dans lequel R_1 est une chaîne polyénique et dans lequel A a la signification COOH)

1,5 g de l'ester éthylique de l'exemple 1 sont dissous, à l'abri de la lumière, dans 20 cm³ d'éthanol à 50°C. On ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 6N et on agite pendant trois heures en maintenant la température à 50°C. Le méthanol est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2N. Il se forme un précipité qui est extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit attendu cristallise dans l'hexane. On obtient 1,1 g de produit pur (rendement : 80 %).

Masse moléculaire trouvée : 294.

Point de fusion : 178-179°C.

L'analyse du produit obtenu donne les résultats suivants :

Analyse	C	H	O
Théorique	81,59	7,53	10,87
Trouvé	81,46	7,56	10,66

EXEMPLE 3Synthèse du N-éthyl tout-trans(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2)-7 méthyl-3 octatriénoamide-2,4,6

(composé de formule (I) dans lequel R_1 est une chaîne polyénique et A a la signification CONHC_2H_5)

On dissout 200 mg du produit de l'exemple 2 dans environ 5 cm³ de toluène anhydre à 50°C. On ajoute 65 mg de trichlorure de phosphore et on maintient la température à 45-50°C pendant 15 minutes. La solution jaune

ainsi obtenue est additionnée goutte à goutte, à l'abri de la lumière, à une solution de 5 cm³ d'éthylamine dans 20 cm³ de toluène anhydre. Au cours de l'addition, on maintient la température du mélange réactionnel au dessous de 10°C. Après une nuit à température ambiante, la solution est versée dans 100 cm³ d'eau et extraite à l'éther. La phase organique est lavée et séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant = hexane/acétate d'éthyle 50/50). Après recristallisation dans l'hexane, on récupère 150 mg du produit attendu sous forme d'une poudre blanche.

Masse moléculaire trouvée : 321.
Point de fusion : 105-107°C.

15

EXEMPLE 4

Synthèse du [trans(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2)-2 propényl] -4 benzoate de méthyle (composé de formule (I) dans lequel R₁ représente un cycle benzénique et A a la signification COOCH₃)

20

A une suspension de 5,2 g du bromure de l'exemple B dans 50 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 4 cm³ de butyllithium (2,5M) sous atmosphère inerte. Après deux heures d'agitation à température ambiante, de la solution rouge intense, on ajoute 1 cm³ de dichlorométhane et ensuite 1,65 g de formyl-4 benzoate de méthyle en solution dans du dichlorométhane, à l'abri de la lumière. L'agitation est maintenue pendant deux heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur 100 cm³ d'une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient une huile jaune, qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant = hexane/acétate d'éthyle 95/5). On obtient 1,7 g d'une

30

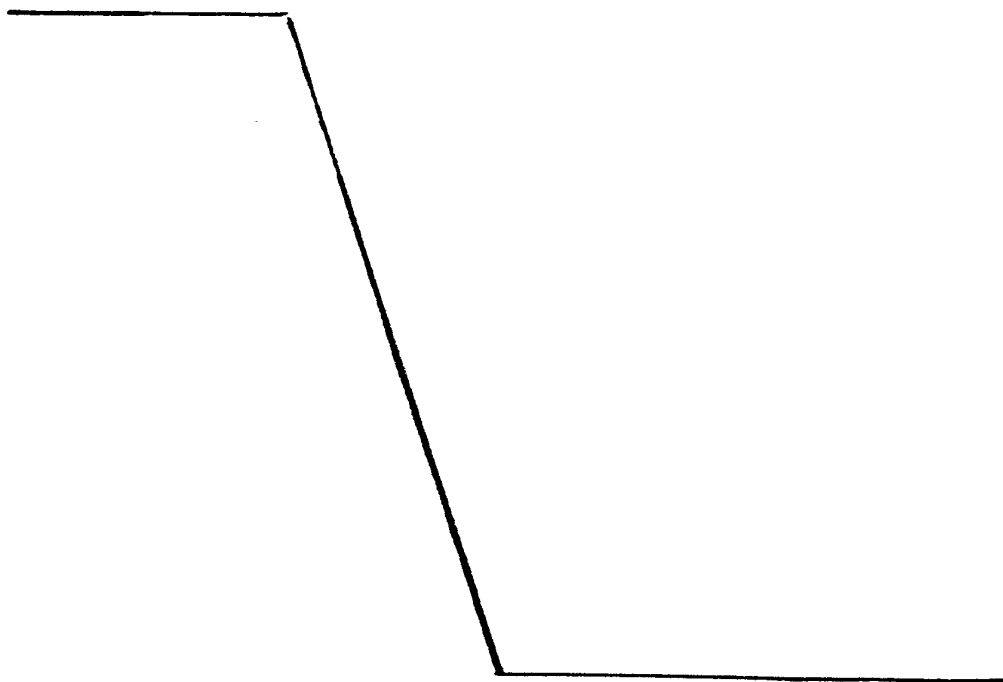
35

huile jaune. Le spectre ^1H en résonance magnétique nucléaire correspond à la structure attendue.

EXEMPLE 5

5 Synthèse de l'acide [trans(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8
naphtyl-2)-2 propényl] -4 benzoïque (composé de formule
 (I) dans lequel R_1 est un cycle benzénique et A a la
 signification COOH)

10 1,5 g de l'ester méthylique de l'exemple 4 sont dissous, à
 l'abri de la lumière, dans 20 cm³ d'éthanol à 50°C. On ajoute
 20 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 6N et on agite
 pendant quatre heures en maintenant la température à
 50°C. Le méthanol est évaporé sous pression réduite
 et la phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlor-
 hydrique 2N. Le produit attendu est extrait avec de
 15 l'éther. La phase organique est séchée sur du sulfate
 de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après
 recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on récupère
 850 mg d'un produit blanc pur.
 Masse moléculaire trouvée : 304.
 20 Point de fusion : 205-206°C.



Handwritten signature

EXEMPLE 6

Synthèse du trans-méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 (β -méthyl
styryl)-2 naphtalène (composé de formule (I) dans lequel
R₁ représente un cycle benzénique et A a la significa-
tion H)

A une suspension de 7,5 g du bromure de l'exemple
B, dans 75 cm³ d'isopropanol, on ajoute 1,55 cm³ de
benzaldéhyde et 4,2 g de carbonate de potassium. Le
mélange réactionnel est porté au reflux-----
pendant 3 heures, puis filtré sur verre fritté et concen-
tré sous pression réduite. On obtient 4,2 g d'une huile
incolore, qui est purifiée par chromatographie sur
gel de silice (éluant = hexane/acétate d'éthyle 95/5).
On obtient 2 g d'une huile qui cristallise dans l'iso-
propanol au congélateur.

Masse moléculaire trouvée : 260

Point de fusion : 33°C

L'analyse du produit obtenu donne les résultats
suivants :

Analyse	C	H
Théorique	92,26	7,74
Trouvé	92,24	7,79

EXEMPLE 7

Synthèse du trans-méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 (méthyl-4'
 β -méthyl-styryl)-2 naphtalène (composé de formule (I)
dans lequel R₁ représente un cycle benzénique et A a la
signification CH₃)

A une suspension de 7,5 g du bromure de l'exemple
B, dans 70 cm³ d'isopropanol, on ajoute 1,70 cm³ de
toluylaldéhyde et 4,2 g de carbonate de potassium. Le
mélange réactionnel est porté au reflux de l'isopropanol
pendant 4 heures, puis filtré sur verre fritté et concen-

tré sous pression réduite. On obtient 2,3 g d'une huile incolore après chromatographie sur gel de silice (éluant = hexane). Le produit cristallise dans l'isopropanol, au congélateur. Le spectre ^1H en résonance magnétique nucléaire correspond à la structure trans attendue.

Masse moléculaire trouvée : 274

Point de fusion : 59°C .

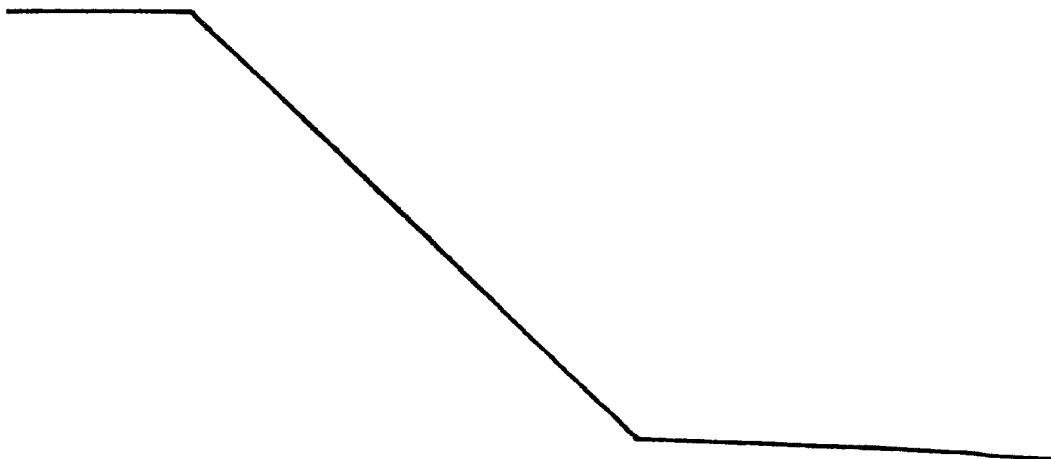
EXEMPLE 8

Synthèse du trans-méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 (méthylsulfonyl-4' β -méthylstyryl)-2 naphtalène (composé de formule (I) dans lequel R_1 représente un cycle benzénique et A a la signification SO_2CH_3)

A une suspension de 4,2 g de bromure de l'exemple B, dans 60 cm^3 d'isopropanol, on ajoute 1,8 g de méthylsulfonyl-4 benzaldéhyde et 2,90 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté au reflux de l'isopropanol pendant 4 heures, puis filtré sur verre fritté. On récupère 1,65 g de produit, qui cristallise dans le filtrat. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant = dichlorométhane). On obtient 1,2 g de cristaux blancs. Le spectre ^1H en résonance magnétique nucléaire correspond à la structure trans attendue.

Masse moléculaire trouvée : 338

Point de fusion : 152°C .



Handwritten signature

EXEMPLE 9

On prépare la composition suivante :

- | | | | |
|---|---|-------|---|
| | - Composé de l'exemple 2..... | 0,1 | g |
| | - Polyéthylèneglycol (poids moléculaire | | |
| 5 | moyen = 400)..... | 60,0 | g |
| | - Polyéthylèneglycol (poids moléculaire | | |
| | moyen = 4000)..... | 25,0 | g |
| | - Huile de vaseline...qsp..... | 100,0 | g |

On obtient ainsi une suspension constituant un
 10 onguent éliminable à l'eau. Cette préparation est utilisée
 sur les peaux acnéiques, à dermatose ou à psoriasis et
 appliquée une à trois fois par jour ; on obtient de bons ré-
 sultats dans un délai compris entre 6 et 12 semaines selon
 la gravité du cas traité.

15 EXEMPLE 10

On prépare la composition suivante :

- | | | | |
|----|--|-------|---|
| | - Composé de l'exemple 1..... | 0,15 | g |
| | - Mélange d'alcools de lanoline émulsifs et de | | |
| | cires et d'huiles raffinées à base d'hydrocar- | | |
| 20 | bures vendu par la Sté B.D.F. MEDICAL sous le | | |
| | nom de "Eucerin anhydre"..... | 40,0 | g |
| | - Conservateurs...qs... | | |
| | - Eau déminéralisée stérile...qsp..... | 100,0 | g |

On obtient ainsi une suspension non-ionique cons-
 25 tituant une crème. Cette crème est utilisée pour le traitement
 de l'ichtyose et appliquée une à trois fois par jour ; on
 obtient de bons résultats dans un délai compris entre 6 et
 12 semaines selon la gravité du cas traité.

EXEMPLE 11

30 On prépare la composition suivante :

- | | | | |
|----|----------------------------------|-------|---|
| | - Composé de l'exemple 3..... | 1,0 | g |
| | - Dodécylsulfate de sodium..... | 0,78 | g |
| | - Propanediol-1,2..... | 1,56 | g |
| | - Alcool cétylique..... | 19,50 | g |
| 35 | - Huile de vaseline épaisse..... | 19,50 | g |

- Conservateurs...qs...

- Eau déminéralisée stérile...qsp..... 100,00 g

On obtient ainsi une suspension anionique constituant une crème. Cette crème est utilisée pour le traitement des acnés sèches et les taches délimitées de psoriasis et est appliquée une à trois fois par jour ; on obtient de bons résultats dans un délai compris entre 6 et 12 semaines selon la gravité du cas traité.

EXEMPLE 12

On prépare la composition suivante :

- Composé de l'exemple 5.....	0,050 g
- Amidon de froment.....	0,265 g
- Phosphate bicalcique.....	0,040 g
- Lactose (variété "fine crystals").....	0,040 g
- Talc.....	0,010 g
- Stéarate de magnésium.....	0,005 g

On obtient ainsi des comprimés de 0,4 g. Ces comprimés sont à prendre deux fois par jour pour le traitement du rhumatisme psoriasique et on constate une amélioration significative au bout de 30 jours environ.

EXEMPLE 13

On prépare la composition suivante :

- Composé de l'exemple 4.....	0,05 g
- Glycérine.....	2,40 g
- Sorbitol à 70 %.....	2,00 g
- Saccharose...	0,10 g
- Parahydroxybenzoate de sodium.....	0,08 g
- Arome..qs.....	
- Eau purifiée...qsp.....	10,00 ml

On obtient ainsi une suspension buvable que l'on conditionne en ampoules de 10 ml. Cette suspension buvable est utilisée pour le traitement des cas particulièrement graves d'acné et de rhumatisme psoriasique en une à trois ingestions par jour ; on obtient une amélioration significative au bout de 30 jours environ.

EXEMPLE 14

On prépare la composition suivante :

- Composé de l'exemple 5..... 0,001 g
- Chlorure de sodium..... 0,8 g
- 5 - Tampon acide citrique/soude...qsp..... pH 6
- Eau pour préparation injectable...qsp..... 100 ml

On obtient ainsi un soluté injectable par voie intraveineuse. Ce soluté est utilisé pour le traitement des tumeurs épithéliales.

10

EXEMPLE 15

On prépare une lotion anti-séborrhéique de la façon suivante :

- A une solution constituée de 10 cm³ d'éthanol à 95° et de 30 cm³ de polyéthylèneglycol (masse moléculaire : environ 400) contenant 20 mg de butylhydroxy-
- 15 - toluène, on ajoute 0,1 g du composé de l'exemple 6.

Après solubilisation sous agitation, on applique la lotion sur l'ensemble de la chevelure.

- De préférence, on effectue un traitement deux
- 20 fois par jour. Après---15 jours de traitement, on constate un résultat satisfaisant.

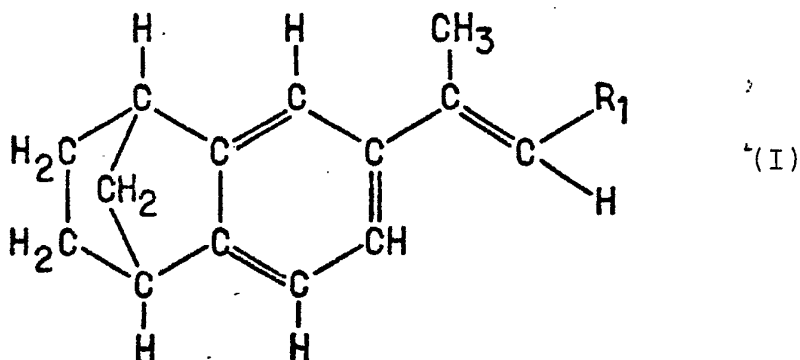
- Il est bien entendu que les exemples de réalisation ci-dessus décrits ne sont aucunement limitatifs et pourront donner lieu à toutes modifications désirables, sans sortir
- 25 pour cela du cadre de l'invention.

Revendications

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

5

10

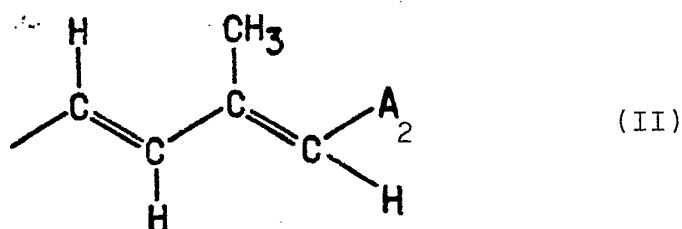


15

formule dans laquelle le groupe R_1 est en position cis ou trans par rapport au groupe méthyle, R_1 étant un groupement insaturé pouvant avoir l'une des deux significations suivantes :

1) une chaîne polyénique de formule (II)

20

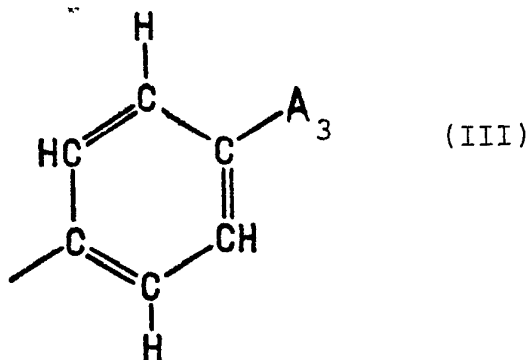


25

dans laquelle les substituants de chacune des deux doubles liaisons peuvent être en cis ou en trans, le groupement A_2 étant pris dans le groupe formé par un groupement CH_2OR' , dans lequel R' représente l'hydrogène ou un radical alkyle C_1-C_4 , et un groupement COR_2 , dans lequel R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy C_1-C_6 , aryloxy, benzyloxy, amino, alkyle C_1-C_4 , un radical hydroxyle et les sels d'acide carboxylique correspondants, ou encore un reste de sucre ;

30

2) un noyau benzénique de formule (III)



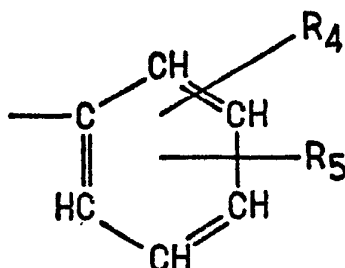
10 le groupement A_3 de la formule (III) étant pris dans le
 groupe formé par les significations ci-dessus données pour
 le groupement A_2 , un atome d'hydrogène, un radical alkyle
 C_1-C_4 , un groupement alkylthio SR'' , alkylsulfinyl SR'' ,
 alkylsulfonyl SO_2R'' , dans lesquels R'' représente un groupe
 15 alkyle C_1-C_4 ,
 et les isomères correspondants.

2 - Composé selon la revendication 1, dans lequel
 A_2 ou A_3 représente un radical COR_2 et dans lequel R_2 repré-
 sente un alcoxy C_1-C_6 , caractérisé par le fait que R_2 est
 20 un radical OR_3 , R_3 étant choisi dans le groupe formé par
 les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, hexyle,
 ou un alkyle C_1-C_4 substitué par un ou plusieurs hydroxyles
 et, notamment, l'hydroxy-2 éthyle, l'hydroxy-2 propyle,
 le dihydroxy-2,3 propyle ou le (dihydroxy-1,3)propyle-2.

25 3 - Composé selon la revendication 1, dans lequel
 A_2 ou A_3 représente un radical COR_2 et dans lequel R_2 repré-
 sente un hydroxyle, caractérisé par le fait que ledit groupe
 carboxylique est salifié par une base forte, telle que la
 soude ou la potasse, ou par une amine compatible avec la
 30 peau telle que la triéthanolamine.

4 - Composé selon la revendication 1, dans lequel
 A_2 ou A_3 est un radical COR_2 et R_2 est un aryloxy de formule

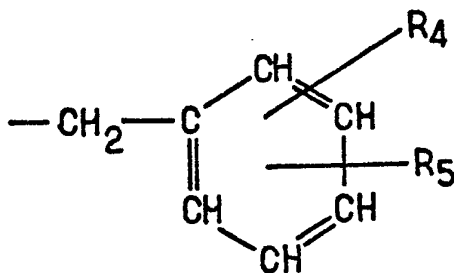
O-aryle, caractérisé par le fait que le radical aryle de R_2 correspond à la formule (IV)



(IV)

formule dans laquelle R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle C_1-C_4 , un hydroxyle, un atome d'halogène, un groupe carboxyle ou un trifluorométhyle.

5 - Composé selon la revendication 1, dans lequel A_2 ou A_3 représente un radical COR_2 et R_2 est un benzyloxy de formule O-benzyle, caractérisé par le fait que le radical benzyle de R_2 correspond à la formule (V)



(V)

formule dans laquelle R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un atome d'halogène, un carboxyle ou un trifluorométhyle.

6 - Composé selon la revendication 1, dans lequel A_2 ou A_3 est un radical COR_2 et R_2 représente un amino de formule NR_6R_7 , caractérisé par le fait que R_6 et R_7

représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un alkyle C_1-C_4 , linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyles, l'un des deux radicaux R_6 ou R_7 pouvant être également, lorsque l'autre est un atome d'hydrogène, un reste d'acide-amino, un reste de glucosamine, un radical aryle de formule (IV) ou un radical benzyle de formule (V), formules (IV) et (V) dans lesquelles R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un alkyle C_1-C_4 , un hydroxyle, un atome d'halogène, un carboxyle ou un trifluorométhyle.

7 - Composé : selon la revendication 1, dans lequel R_1 est une chaîne polyénique de formule (II) où on numérote 2 le carbone portant le groupe A_2 , 3 le carbone portant CH_3 et 4 le carbone adjacent suivant de la chaîne, caractérisé par le fait que les structures au niveau des carbones 2 et 4 sont 2-E, 4-E, ou 2-Z, 4-Z, ou 2-E, 4-Z, ou encore 2-Z, 4-E.

8 - Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, -----
 ---- caractérisé par le fait que, dans une première étape, on réduit l'acétyl-2 benzonorbornène par le borohydrure de sodium pour obtenir l'alcool secondaire correspondant ; que, dans une deuxième étape, on fait agir le tribromure de phosphore sur l'alcool secondaire précité pour obtenir le bromure correspondant ; que, dans une troisième étape, on fait agir sur le produit obtenu la triphénylphosphine pour obtenir le bromure de triphénylphosphonium correspondant ; et que, dans une quatrième étape, après purification du composé obtenu, on le fait réagir, par une réaction de Wittig, sur un aldéhyde $HCOR_1$ où R_1 a les significations indiquées dans la revendication 1, pour obtenir le produit de formule (I).

9 - Composition médicamenteuse, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé selon l'une des

revendications 1 à 7.

10 - Composition selon la revendication 9, caracté-
risée par le fait qu'elle est destinée au traitement des
affections dermatologiques liées à un désordre de la kéra-
5 tinisation (différenciation-prolifération) et des affections
dermatologiques à composante inflammatoire et/ou immuno-
allergique et, notamment, des acnés, de l'ichtyose et des
états ichtyosiques, de la maladie de Darier, des kérato-
10 dermies palmo-plantaires, des leucoplasies et des états
leucoplasiformes, de toutes proliférations dermatologiques
bénignes ou malignes, du lichen et du psoriasis, ou au
traitement d'affections rhumatismales telles que le rhuma-
tisme psoriasique.

11 - Composition selon l'une des revendications
15 9 ou 10, caractérisée par le fait que la concentration
en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est
comprise entre 0,0005 et 2 % en poids.

12 - Composition selon la revendication 11, carac-
térisée par le fait que la concentration pondérale en
20 composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est
comprise entre 0,01 et 1 % en poids.

13 - Composition selon l'une des revendications 9
à 12, caractérisée par le fait qu'elle est utilisable par
voie entérale.

25 14 - Composition selon la revendication 13, utili-
sable par voie orale, caractérisée par le fait qu'elle est
administrée à raison d'environ 2 μ g jusqu'à 2 mg de
composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7, par jour
et par kg de poids corporel.

30 15 - Composition selon l'une des revendications 9
à 12, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous
forme de solution ou de suspension destinée à être
administrée par voie parentérale.



16 - Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait qu'elle est administrée à raison de 2 ¹/_g jusqu'à 2 mg de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7, par jour et par kg de poids corporel.

17 - Composition selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisée par le fait qu'elle contient, par ml de solution ou suspension, de 0,01 à 1 mg de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7.

18 - Composition selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée par le fait qu'elle est administrable par voie topique, notamment sous forme d'onguent, de gel, de crème, de pommade, de poudre, de teinture, de solution, de suspension, d'émulsion, de lotion, de spray, de timbre et de tampons imbibés.

19 - Composition selon la revendication 18, présentée sous forme de solution, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,001 % à 0,3 % en poids de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7.

20 - Composition selon la revendication 18, présentée sous forme de crème, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,002 % à 0,5 % en poids de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7.

21 - Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait que le support pharmaceutiquement acceptable de la composition renferme au moins un produit pris dans le groupe formé par de l'eau, de la gélatine, du lactose, de l'amidon, du talc, de la vaseline, de la gomme arabique, des polyalcoylèneglycols, du stéarate de magnésium, les diluants, les solvants, les épaississants.

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

5 23 - Composition selon la revendication 22, caractérisée par le fait qu'elle trouve une application en hygiène corporelle et capillaire, et notamment dans le traitement de l'acné, des séborrhées, de la chute des cheveux, pour la repousse des cheveux et dans la protection
10 contre les effets néfastes du soleil.

24 - Composition selon l'une des revendications 22 ou 23, caractérisée par le fait que le(s) composé(s) selon l'une des revendications 1 à 3 est présent à une concentration comprise entre 0,0005 et 2 % en poids
15 et, de préférence, entre 0,01 et 1 %.

25 - Composition selon les revendications 22 à 24 caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon ou de shampoing.

20 26 - Composition selon l'une des revendications 9 à 25, caractérisée par le fait qu'elle contient des additifs inertes ou pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs.

27 - Composition selon la revendication 26, caractérisée par le fait que les additifs sont pris dans
25 le groupe formé par les agents hydratants, les agents anti-séborrhéiques, les antibiotiques, les agents favorisant la repousse des cheveux, les agents anti-inflammatoires, les caroténoïdes, les agents anti-psoriasiques, les agents de sapidité, les agents conservateurs, les
30 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 : planches

 35 pages dont 1 page de garde
 26 pages de description
 7 pages de revendication
 1 abrégé descriptif

Luxembourg, le - 5 SEP. 1984
Le mandataire :

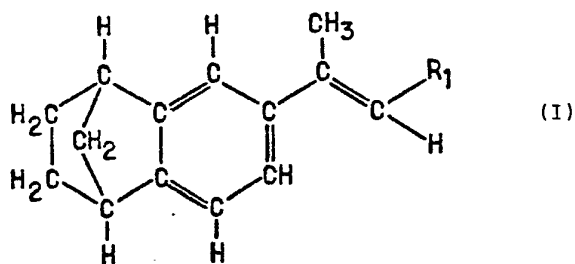
Me Alain Rukavina



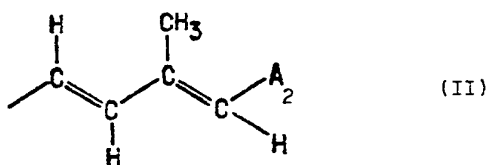
Abrégé

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

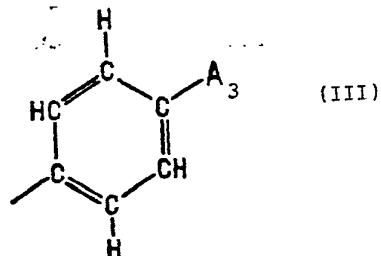
L'invention concerne un composé chimique de formule (I)



dans lequel R_1 est soit une chaîne polyénique de formule (II)



soit un noyau benzénique de formule (III)



A_2 représentant un groupement CH_2OR' ou COR_2 et A_3 représentant les mêmes significations ainsi que alkylthio, alkylsulfinyl et alkylsulfonyl. L'invention concerne tous les isomères du composé de formule (I), un procédé de préparation de ces composés et des compositions médicamenteuse et pharmaceutique les contenant.