

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 19.11.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.05.98 Bulletin 98/21.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA
CIRD GALDERMA GROUPEMENT D'INTERET
ECONOMIQUE — FR.

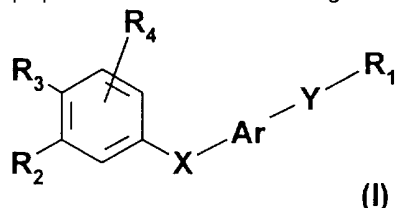
72 Inventeur(s) : BERNARDON JEAN MICHEL et DIAZ
PHILIPPE.

73 Titulaire(s) : .

74 Mandataire : L'OREAL.

54 COMPOSES BIAROMATIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT
ET UTILISATIONS.

57 L'invention concerne de nouveaux composés biaro-
matiques qui présentent comme formule générale (1):



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compo-
sitions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine
humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhu-
matismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmo-
logiques notamment), ou bien encore dans des compositions
cosmétiques.

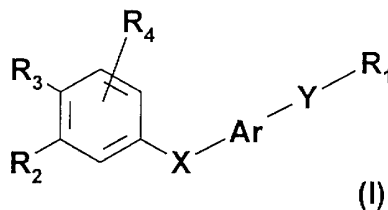


5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10 Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou
 15 immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans
 20 le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25 La présente invention concerne des composés peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



30

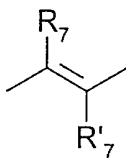
dans laquelle:

- | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|
| - R ₁ représente | (i) le radical | -CH ₃ , |
| | (ii) le radical | -CH ₂ -O-R ₅ , |
| | (iii) le radical | -O-R ₅ , |
| | (iv) le radical | -CO-R ₆ , |

40

R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

- Y représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a) et (b) suivantes:



(a)

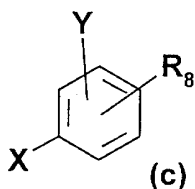


(b)

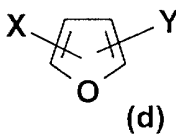
5

R_7 et R'_7 ayant les significations données ci-après,

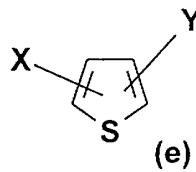
10 - Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (c) à (f) suivantes:



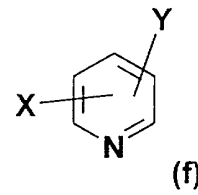
(c)



(d)



(e)



(f)

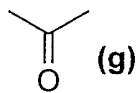
15

dans lesquelles le radical Y est en position ortho ou méta par rapport au radical X, X et Y de ces formules correspondant à X et Y représentés dans la formule (I),

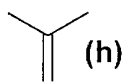
20

R_8 ayant la signification donnée ci-après,

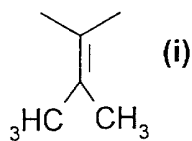
25 - X représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R_9)-$ ou un radical choisi parmi les radicaux de formules (g) à (p) suivantes:



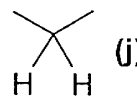
(g)



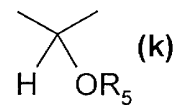
(h)



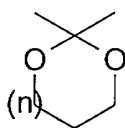
(i)



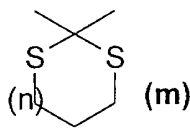
(j)



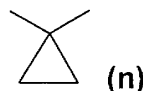
(k)



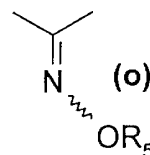
(l)



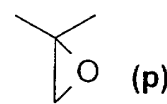
(m)



(n)



(o)



(p)

R₅, R₉ et n ayant les significations données ci-après,

5

- R₂ et R₃, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe constitué par :

10

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié,

(iii) un radical -OR₅,

15

(iv) un radical -SR₅,

(v) un radical polyéther,

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

20

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

25

étant entendu que R₂ et R₃ ne peuvent pas avoir en même temps la même signification (i), (iii), (iv) ou (v) ci-dessus,

30

- R₄ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical -OR₅, un radical polyéther,

35

- R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀,

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

- R₆ représente :

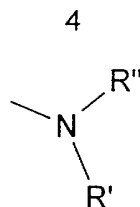
40

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:

45



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

(d) un radical $-OR_{11}$

R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

- R_7 , R'_7 et R_9 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- n est un nombre entier égal à 0 ou 1,

- R_{10} représente un radical alkyle inférieur,

- R_{11} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué (s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

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

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique. Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit préférentiellement de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle linéaire ou ramifié un radical linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ayant de 1 à 20, de préférence de 1 à 12, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle. Lorsqu'il est inférieur, le radical alkyle comprend généralement de 1 à 6 atomes de carbone. On préfère un radical méthyle, éthyle, isopropyle, tertibutyle et hexyle.

Parmi les radicaux alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

- 5 Parmi les radicaux alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

- 10 Par radical alkényle, on entend un radical ayant de 2 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié comportant une ou plusieurs doubles liaisons.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

- 15 Par radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 groupes hydroxyles.

- 20 Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

- 25 Parmi les radicaux aryle éventuellement substitués, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.

- 30 Parmi les radicaux aralkyle, éventuellement substitués, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.

- 35 Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

- Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de l'un des acides aminés tels que la lysine, la glycine ou l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

- 40 Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

- 45 Parmi les radicaux polyéther, on préfère un radical contenant de 2 à 6 atomes de carbone, notamment les radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyéthoxy,

méthoxyéthoxyméthoxy, méthoxyméthoxyéthyl, méthoxyméthoxypropyl et méthoxyhexyloxy.

5 Lorsque les radicaux R_4 et R_8 représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

10 Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl] acrylique.

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

15 Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phenyl] acrylique.

20 Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phenyl] acrylique.

25 Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes, les conditions ci-dessous sont respectées :

R_1 représente le radical $-CO-R_6$

30 Ar représente les radicaux de formule (c) ou (f)

X représente les radicaux de formule (g), (h), (n) ou (m)

35 R_2 et R_3 pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1 et 2.

40 Les composés de formule I(a) peuvent être obtenus (Fig. 1) à partir du sel de sodium ou de potassium des dérivés thiol (6) par couplage avec des dérivés halogénés (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé en présence d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant alcoolique tel l'alcool éthylique ou butylique. Comme catalyseur on peut en
45 particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium par exemple les complexes de Ni^{II} avec diverses phosphines et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0).

Les dérivés thiols (6) pouvant être obtenus à partir des dérivés phénoliques (3) via les dérivés dialkylthiocarbamates (4) et (5) selon les conditions générales décrites par M. Newman et H. Karnes dans J. Org. Chem 1966 31 3980-4.

- 5 Les dérivés phénoliques (3) pouvant être obtenus par une réaction de type Friedel et Crafts à partir d'un phénol (2) et d'un dérivé dihalogéné (1) en présence d'un acide de Lewis par exemple le chlorure d'aluminium.

- 10 Les dérivés de formule I(a) lorsque R_1 est une fonction acide peuvent être aussi obtenus à partir des dérivés (8) par une réaction de type Horner-Emmons avec le triéthylphosphonoacétate en présence d'une base telle l'hydruire de sodium puis saponification de la fonction ester avec la soude ou la potasse dans un solvant alcoolique.

- 15 Les composés de formule I(b) peuvent être obtenus (Fig. 1) à partir des dérivés benzaldéhydes (8) par transformation de la fonction aldéhyde en fonction acétylène par exemple en utilisant la réaction de Corey-Fuchs puis lithiation et réaction avec par exemple le chloroformiate d'éthyle, le CO_2 . Les dérivés (8) peuvent être obtenus à partir du sel de sodium ou de potassium des dérivés thiol (6) par couplage avec des dérivés benzaldéhydes de préférence un dérivé bromé ou iodé en présence d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant alcoolique tel l'alcool éthylique ou butylique.

- 25 Les composés de formule I(c) peuvent être obtenus (Fig. 1) par une réaction de type Heck entre des dérivés halogénés (10) et des esters de l'acide acrylique en présence de triéthylamine ou de carbonate de potassium et d'acétate de palladium et de triphénylphosphine. Les dérivés (10) pouvant être obtenus par couplage du sel de sodium des dérivés phénoliques (3) avec des dérivés halogénés (9), de préférence un dérivé iodé, en présence d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure dans un solvant tel la pyridine.

- 30 Les dérivés de formule I(d) et I(h) peuvent être obtenus (Fig. 2) à partir des dérivés (11) par une réaction de type Friedel et Crafts avec respectivement les chlorures d'acide (12) et (13) dans un solvant tel le dichlorométhane en présence de chlorure d'aluminium.

- 35 Les dérivés de formule I(e) peuvent être (Fig. 2) obtenus à partir des dérivés I(d) par une réaction de type Wittig en utilisant le bromure de méthyltriphenyl phosphonium en présence d'une base telle le tert-butylate de potassium ou l'hexamethyldisilazide de potassium.

- 40 Les dérivés de formule I(f) et I(g) peuvent être obtenus (Fig. 2) par une réaction de type Heck entre respectivement les dérivés halogénés (15) et (16) et des esters de l'acide acrylique. Les dérivés (15) pouvant être obtenus par acétalisation ou thioacétalisation des dérivés cétoniques (14) par exemple en utilisant l'éthanedithiol ou le propanedithiol dans le dichlorométhane en présence d'un catalyseur comme le trifluorure de bore étherate, ou en utilisant l'éthylèneglycol ou le propylèneglycol dans un solvant aromatique tel le toluène en présence d'acide para-toluènesulfonique.

Les dérivés (14) pouvant être obtenus par une réaction de type Friedel et Crafts entre les dérivés (11) et des chlorures d'acide halogénés plus particulièrement des chlorures d'acide iodés.

5

Les dérivés (17) pouvant être obtenus à partir des dérivés cétoniques (14) tout d'abord par une réaction de Wittig en utilisant le bromure de méthyltriphenyl phosphonium en présence d'une base telle le tert-butylate de potassium ou l'hexamethyldisilazide de potassium, puis par cyclopropanation soit en utilisant le chloriodométhane et le diéthylzinc ou le diiodométhane et le zinc.

10

Lorsque R_1 représente le radical $-\text{COOH}$, les composés sont préférentiellement préparés en protégeant R_1 par un groupe protecteur de type allylique, benzylique ou tert-butylique.

15

Le passage à la forme libre peut être effectué :

- dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire.

- dans le cas d'un groupe protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène, au moyen d'un catalyseur tel le palladium sur charbon.

20

- dans le cas d'un groupe protecteur tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilane.

25

Lorsque R_1 représente une fonction alcool les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés aldéhydiques correspondants par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol), ou par couplage du dérivé halogéné correspondant avec un dérivé de l'alcool 3-(tributylétain)allylique.

30

Lorsque R_1 représente une fonction aldéhyde les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés alcools par oxydation en présence d'oxyde de manganèse, de pyridinium dichromate ou du réactif de Swern.

35

Lorsque R_1 représente une fonction amide les composés peuvent être obtenus à partir des dérivés carboxyliques correspondants par réaction avec des amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques soit par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide ou en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de carbonyldiimidazole.

40

Les produits de formule générale (I) peuvent servir de produits de départ pour la fabrication d'autres composés de formule générale (I). Ces dérivés seront obtenus selon les méthodes classiques de synthèse employées en chimie, telles que celles décrites dans "Advanced Organic Chemistry" de J. March; John Wiley and Sons, 1985.

45

Par exemple, on peut procéder aux modifications fonctionnelles du groupe R_1 comme indiqué ci-dessous :

acide carboxylique $\rightarrow$ ester

ester	-> acide carboxylique
acide	-> chlorure d' acide
chlorure d' acide	-> amide
acide	-> amide
acide	-> alcool
alcool	-> aldéhyde
amide	-> amine
thiol	-> thioéther
thioéther	-> sulfoxyde
thioéther	-> sulfone
acide sulfonique	-> ester sulfonique
acide sulfonique	-> sulfonamide
acide sulfinique	-> ester sulfinique

Ces composés se lient aux récepteurs RXRs, certains possédant une activité agoniste, d'autres une activité antagoniste.

- 5 Les propriétés de binding et de transactivation comme agoniste aux récepteurs RXRs sont déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme par exemple : MARTIN. B et al, Skin Pharmacol., 1992, **5**, 57-65 ; CAVEY. M. T. et al, Anal. Biochem., 1990, **186**, 19-23 ; LEVIN et al, Nature 1992, **355**, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, **90**, 30-4 ; ALLENBY et al, J. Biol. Chem., 1994, **269**, 16689-95.

L'activité agoniste RXRs est aussi déterminée par le test tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique
 15 topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens/thyroïdiens autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs tel qu'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique
 20 sur cette même partie de la peau du mammifère avant, pendant ou après l'étape (i) une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs, (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette
 25 oreille peut être augmentée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule agoniste des récepteurs RXRs.

L'activité antagoniste RXR α est évaluée dans le test de transactivation par détermination de la dose (IC₅₀) qui inhibe de 50% l'activité transactivatrice d'un
 30 agoniste sélectif RXR α : l'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)nicotinique (CD 2809) selon le protocole suivant :

Les cellules Hela sont co-transfectées avec un vecteur d'expression codant pour RXR α (p565-RXR α) et un plasmide rapporteur contenant l'élément de
 35 réponse 1/2 CRBP II cloné en amont du promoteur hétérologue de la thymidine kinase et du gène rapporteur de la chloramphénicolm-acétyl-transférase (CAT).

Dix-huit heures après co-transfection les cellules sont traitées avec une concentration fixe du CD 2809 et des concentrations croissantes de la molécule à évaluer. Après vingt-quatre heures de traitement le dosage de l'activité CAT est effectué par ELISA. La concentration fixe de CD2809 utilisée est $5 \cdot 10^{-8}M$ et correspond à son EC_{50} .

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

10 Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour
15 traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les
20 ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la
25 kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne
30 présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles
soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les
35 papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses
40 bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-
45 induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

5 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

10 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,

15 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

20 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

25 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose,

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

30 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, 35 citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par 40 exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

45 La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

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, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

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 le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullissants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,5-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraénoïque et eicosa-5,8,11-triénoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les 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' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

5

EXEMPLE 1

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl] acrylique.

10

(a) Chlorure de 3-iodobenzoyle.

Dans un ballon, on introduit une solution de 15 g (0,06 mole) d'acide 3-iodobenzoïque dans 100 ml de dichlorométhane anhydre et ajoute 13 ml (0,063 mole) de dicyclohexylamine et agite pendant une heure. On ajoute ensuite 4,6 ml (0,063 mole) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec, reprend par l'éther éthylique anhydre, filtre le sel de dicyclohexylamine et évapore le filtrat. On recueille 17 g (100%) du chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

20

(b) 3-iodophenyl-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanone.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 10,3 g (55 mmoles) de 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalene 8,1 g (60,5 mmoles) de chlorure d'aluminium et 100 ml de dichlorométhane. A 0°C, on introduit goutte à goutte une solution de 16,1 g (65 mmoles) de chlorure de 3-iodobenzoyle préparé précédemment dans 50 ml de dichlorométhane et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 12,5 g (54,6%) du dérivé cétonique attendu de point de fusion 130-1°C.

30

(c) 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylate de méthyle.

35

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit une solution de 2 g (4,8 mmoles) de 3-iodophenyl-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanone dans 30 ml de DMF et ajoute successivement 1,7 g de carbonate de potassium, 1,4 g de chlorure de tétrabutylammonium et 600 µl (6,2 mmoles) d'acrylate de méthyle. On dégaze le milieu réactionnel en faisant barboter dans la solution un courant d'argon et introduit 22 mg (0,1 mmole) d'acétate de palladium. On chauffe à 55°C pendant six heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et

40

45

d'heptane (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 1,39 g (77%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 103-4°C.

5 (d) acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

Dans un ballon, on introduit une solution de 1,8 g (4,8 mmoles) de l'ester méthylique précédent dans 20 ml de THF et ajoute 20 ml d'une solution de soude 2N. On agite à température ambiante pendant six heures, évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu dans l'eau, acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. on recueille 1,5 g (86%) d'acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique de point de fusion 160-5°C.

EXEMPLE 2

20 Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

(a) 3-iodophenyl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanone.

25 De manière analogue à l'exemple 1(b) par réaction de 11,8 g (58 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalène avec 18,7 g (68 mmoles) de chlorure de 3-iodobenzoyl, on obtient 6,5 g (82%) du dérivé cétonique attendu sous forme d'une huile jaunâtre.

30 (b) 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylate de méthyle.

35 De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 6,54 g (15 mmoles) de 3-iodophenyl-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanone avec 1,8 ml (19,7 mmoles) d'acrylate de méthyle, on obtient 6,5 g (100%) de l'ester méthylique attendu sous forme d'une huile orangée.

40 (c) acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique.

45 De manière analogue à l'exemple 1d) à partir de 6,5 g (15 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 2,1 g (38%) d'acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phenyl]acrylique de point de fusion 176-7°C.

EXEMPLE 3

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phenyl]acrylique.

5 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,26 g (5,7 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthiol 1,3 g (5,7 mmoles) d'acide 3-bromocinnamique et 100 ml de d'alcool tert-butylique. On introduit par petites quantités 2,3 g (20 mmoles) de tert-butylate de potassium puis 200 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) puis chauffe à reflux pendant huit
10 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajuste à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 610 mg (29%) d'acide 3-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phenyl] acrylique de point de fusion
15 193-4°C.

EXEMPLE 4

20

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phenyl]acrylique.

(a) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol.

25

Dans un tricol on introduit 50,8 g (0,27 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthyl hexane 30 g (0,27 mole) de 2-méthylphénol et 500 ml de dichlorométhane. A 0°C on ajoute par petites quantités 14,8 g (0,11 mole) de chlorure d'aluminium et agite à température ambiante pendant douze heures. On verse le milieu
30 réactionnel dans l'eau glacée, extrait avec le dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau bicarbonatée, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, on recueille après séchage 54,4 g (90%) de phénol attendu de point de fusion 125-6°C.

35 (b) O-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldiméthylthiocarbamate.

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 4,1 g (0,138 mole) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 200 ml de DMF. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 25,2 g (0,115 mole) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol dans 100 ml de DMF et agite jusqu'à
40 cessation du dégagement gazeux, on ajoute ensuite une solution de 18,55 g (0,15 mole) de chlorure de diméthylthiocarbamoyl dans 200 ml de DMF et agite pendant huit heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 20 g (68%) du produit attendu de point de fusion 110-1°C.

45

(b) S-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldimethylthiocarbamate.

5 Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 20,1 g (65,8 mmoles) du produit précédent et chauffe à 240°C pendant six heures. On extrait le milieu réactionnel avec du dichloromethane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 18,1 g (90%) du produit attendu de point de fusion 138-9°C.

10 (c) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol.

15 Dans un ballon, on introduit 23 g (75 mmoles) du produit précédent et 300 ml d'alcool méthylique. On ajoute 30 g (75 mmoles) d'hydroxyde de sodium et chauffe à reflux pendant trois heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre. Le solide obtenu est lavé à l'eau, séché, on recueille 18 g (99%) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthiol de point de fusion 97-8°C.

20 (d) acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phényl] acrylique

25 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 5 g (21,4 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthiol 5 g (21,4 mmoles) d'acide 3-bromocinnamique et 100 ml de d'alcool tert-butylque. On introduit par petites quantités 8,4 g (74,8 mmoles) de tert-butylate de potassium puis 650 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) puis chauffe à reflux pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajuste à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
30 colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 5,6 g (69%) d'acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)phényl] acrylique de point de fusion 198-9°C.

35

EXEMPLE 5

Exemples de formulations

40 1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 g

45	Composé de l'exemple 3	0,005 g
	Amidon prégélatinisé	0,265 g
	Cellulose microcristalline	0,300 g
	Lactose	0,200 g

Stéarate de magnésium..... 0,030 g

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

5 Composé de l'exemple 1 0,050 g
 Glycérine 0,500 g
 Sorbitol à 70 % 0,500 g
 Saccharinate de sodium 0,010 g
 Parahydroxybenzoate de méthyle 0,040 g
 10 Arôme q.s.
 Eau purifiée q.s.p..... 5 ml

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

15 Composé de l'exemple 2 0,025 g
 Amidon de maïs..... 0,060 g
 Lactose q.s.p. 0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

20

2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

Composé de l'exemple 4 0,100 g
 Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles
 25 raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination
 "Eucérine anhydre" 39,900 g
 Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
 Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
 Eau déminéralisée stérile q.s.p..... 100,000 g

30

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

Composé de l'exemple 2 0,050 g
 Erythromycine base 4,000 g
 Butylhydroxytoluène 0,050 g
 35 Hydroxypropylcellulose vendue par la
 société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF" 2,000 g
 Ethanol (à 95°) q.s.p..... 100,000 g

(c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 1	0,030 g
	Propylène glycol	5,000 g
5	Butylhydroxytoluène	0,100 g
	Ethanol (à 95°) q.s.p.....	100,000 g

(d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

10	Composé de l'exemple 1	1,000 g
	Benzylidène camphre	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras	31,000 g
	Monostéarate de glycérol	6,000 g
	Acide stéarique	2,000 g
15	Alcool cétylique.....	1,200 g
	Lanoline	4,000 g
	Conservateurs	0,300 g
	Propylène glycol	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
20	Parfum	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 3	0,500 g
25	Vitamine D3	0,020 g
	Alcool cétylique.....	4,000 g
	Monostéarate de glycérol	2,500 g
	Stéarate de PEG 50	2,500 g
	Beurre de Karité	9,200 g
30	Propylène glycol	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100,000 g

35 (f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 4	0,050 g
	Ethanol	43,000 g

	a -tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination	
	"Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
5	Eau	9,300 g
	Propylène glycol qsp.....	100,000 g

(g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

10	Composé de l'exemple 3	0,05 g
	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400).....	40,00 g
15	Butylhydroxyanisole.....	0,01 g
	Butylhydroxytoluène	0,02 g
	Eau qsp	100,00 g

(h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

20	Composé de l'exemple 3	0,050 g
	Acide rétinoïque.....	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol	
	(75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" .. par la société	
25	"GATTEFOSSE"	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène	
	vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société	
	"GATTEFOSSE"	8,000 g
	Perhydrosqualène	10,000 g
30	Conservateurs..	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400).....	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
	Eau purifiée qsp.....	100,000 g

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 2	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g

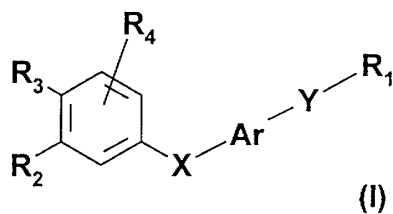
	S-carboxyméthyl cystéine	3, 000 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
5	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géleol" par la société "GATTEFOSSE" .	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
10	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique.....	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
15	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Triéthanolamine (99 % en poids).....	2,500 g
	Eau q.s.p.	100,000 g
20	(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :	
	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 1	0,020 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
25	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE" .	4,200 g
30	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole.....	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique.....	6,200 g
35	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène.....	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" ..par la société "DYNAMIT	

NOBEL"	4,000 g
Eau q.s.p.....	100,000 g

REVENDICATIONS

5

1/ Composés biaromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

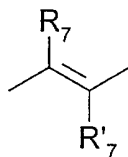
dans laquelle:

- | | | | |
|----|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 15 | - R ₁ représente | (i) le radical | -CH ₃ , |
| | | (ii) le radical | -CH ₂ -O-R ₅ , |
| | | (iii) le radical | -O-R ₅ , |
| 20 | | (iv) le radical | -CO-R ₆ , |

R₅ et R₆ ayant les significations données ci-après,

25

- Y représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a) et (b) suivantes:



(a)



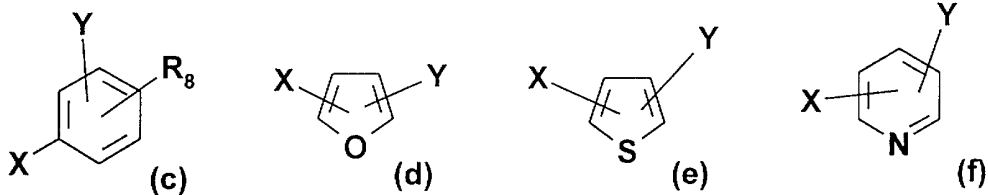
(b)

30

R₇ et R'₇ ayant les significations données ci-après,

35

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (c) à (f) suivantes :



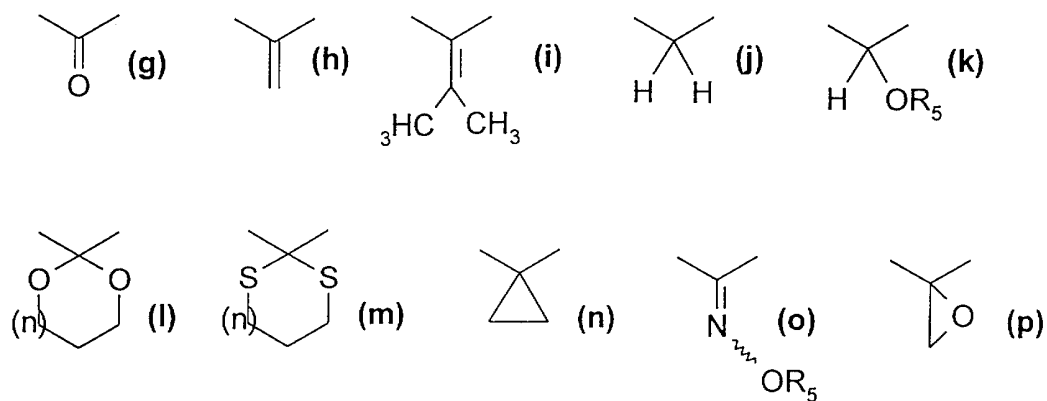
5 dans lesquelles le radical Y est en position ortho ou méta par rapport au radical X, X et Y de ces formules correspondant à X et Y représentés dans la formule (I),

R₈ ayant la signification donnée ci-après,

10

- X représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical -SO-, -SO₂-, -N(R₉)- ou un radical choisi parmi les radicaux de formules (g) à (p) suivantes:

15



20

R₅, R₉ et n ayant les significations données ci-après,

- R₂ et R₃, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe constitué par :

25

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié,
- (iii) un radical -OR₅,
- (iv) un radical -SR₅,
- (v) un radical polyéther,

30

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

5 étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

10 étant entendu que R₂ et R₃ ne peuvent pas avoir en même temps la même signification (i), (iii), (iv) ou (v) ci-dessus.

- R₄ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ou un radical -OR₅, un radical polyéther,

15 - R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀,

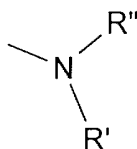
20 R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

- R₆ représente :

(a) un atome d'hydrogène

25 (b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:



30 R' et R'' ayant les significations données ci-après,

(d) un radical -OR₁₁

35 R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

- R₇, R'₇ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

40 - n est un nombre entier égal à 0 ou 1,

- R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

45 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou

aralkyle, éventuellement substitué (s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- 5 - R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé, de peptide ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

10 et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels .

- 15 2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique, d'un acide minéral ou organique.

- 20 3/ Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle .

- 25 4/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

- 30 5/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée.

- 35 6/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle, éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro ou un groupe méthoxy.

- 40 7/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et en particulier le radical allyle.

8/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose, de mannose et d'acide glucuronique.

5

9/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

10

10/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.

15

11/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou polyhydroxyalkyle.

20

12/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyéther sont choisis parmi les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

25

13/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

30

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phényl] acrylique.

35

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylcarbonyl)phényl]acrylique.

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phényl] acrylique.

40

Acide 3-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthylthio)phényl] acrylique.

45

14/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques suivantes :

R₁ représente le radical -CO-R₆

Ar représente les radicaux de formule (c) ou (f)

X représente les radicaux de formule (g), (h), (n) ou (m)

5

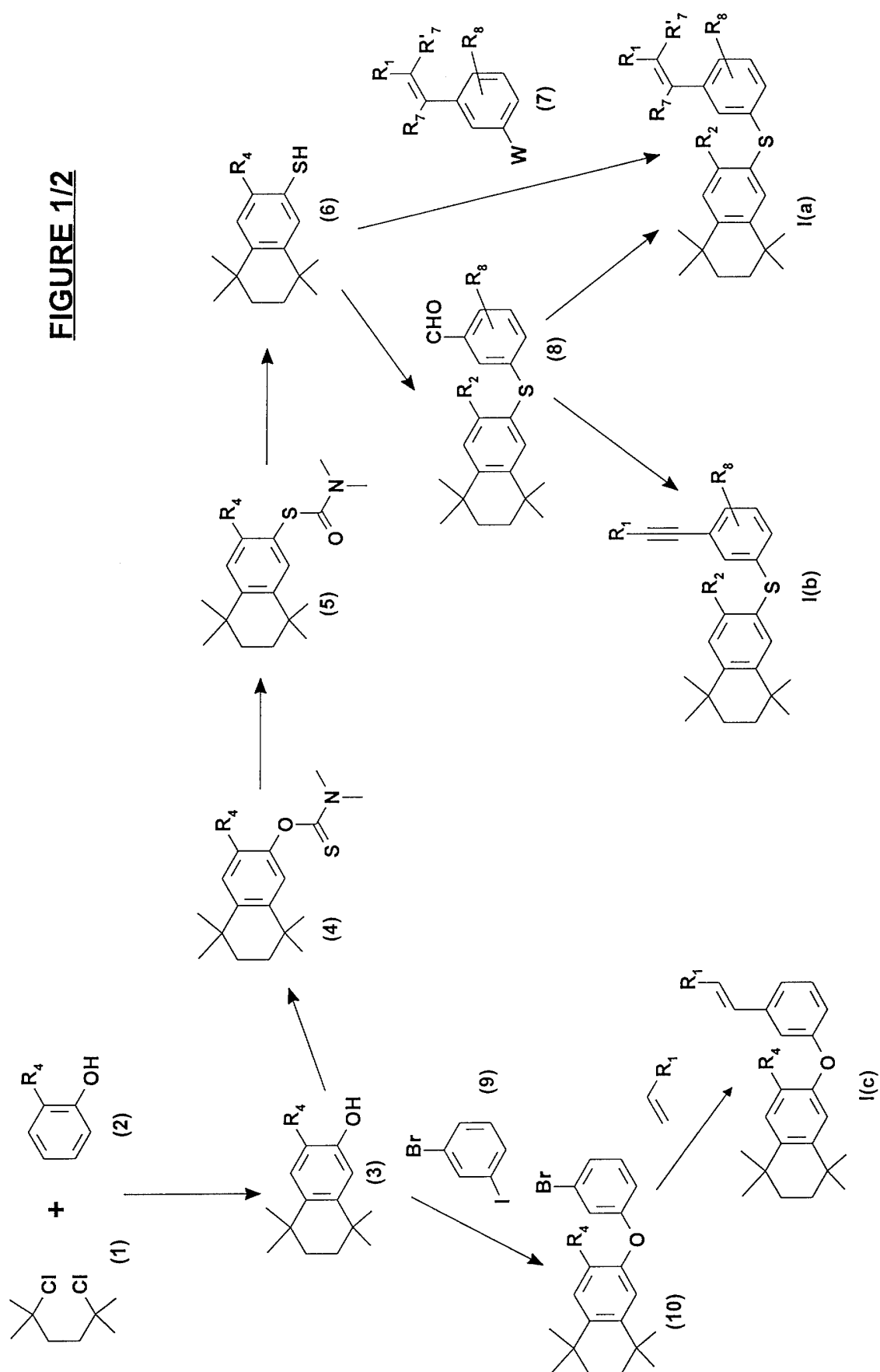
R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

10

15/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

- 15 16/ Composés selon la revendication 15 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés
- 20 secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la
- 25 kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne
- 30 présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas
- 35 des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou
- 40 toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les
- 45 troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de

- 5 toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopecie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..
- 10 17/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14.
- 15 18/ Composition selon la revendication 17, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendication 1 à 14 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
- 20 19/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14.
- 25 20/ Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 14 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
- 30 21/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 19 ou 20 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

FIGURE 1/2

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 536854

FR 9614098

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR 2 371 195 A (ROUSSEL-UCLAF) * page 2, ligne 6 - ligne 11 * * page 3, ligne 12 - ligne 16 * * page 4, ligne 13 - ligne 19 * * page 5, ligne 9 - ligne 31 * * page 7, ligne 3 - ligne 15 * * page 7, ligne 34 - page 8, ligne 16 * * page 8, ligne 48 - page 9, ligne 1 * * page 9, ligne 38 - page 10, ligne 7 * * revendications 9-16 * ---	1,3,5,6, 14-21
A	FR 2 278 331 A (ROUSSEL-UCLAF) * revendications 1,26-30 * ---	1,15
A	GB 2 228 734 A (L'OREAL) * revendications 1,13-20 * ---	1,15
A	EP 0 260 162 A (C.I.R.D.) * revendications 1,8,24-31 * -----	1,8,15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
3 Juillet 1997		Klag, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		