

Brevet N° **85643**
 du **11 avril 1985**
 Titre délivré : **- 5 NOV. 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

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES (C.I.R.D.), (1)
 Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne, représentée par Monsieur
 Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg, agissant en (2)
 qualité de mandataire

dépose(nt) ce onze avril mil neuf cent quatre-vingt-cinq (3)
 à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
Dérivés benzonaphtaléniques, leur procédé de préparation et (4)
leur application dans les domaines pharmaceutiques et cosmé-
tiques

2. la délégation de pouvoir, datée de Valbonne le 3 avril 1985
 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 onze avril mil neuf cent quatre-vingt-cinq

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
Monsieur Braham SHROOT, Villa 35 - Hameaux de Val Bosquet, (5)
Chemin de Val Bosquet, F-06600 Antibes; Monsieur Jacques EUSTACHE,
42 avenue Alphonse Daudet, F-06130 Grasse; Monsieur Jean-Michel
BERNARDON, 89 route de Nice, Le Rouret, F-06650 Nice

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

au nom de - / (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg (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 18 mois. (11)

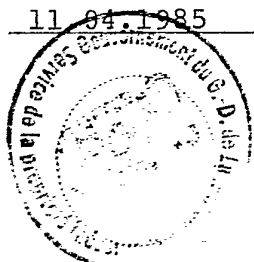
Le mandataire

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 :

11.04.1985

à 15,00 heures



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

M E M O I R E D E S C R I P T I F
DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION
AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
(C.I.R.D.)

Dérivés benzonaphtaléniques, leur procédé de
préparation et leur application dans les do-
maines pharmaceutiques et cosmétiques

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés benzonaphtaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation dans les domaines thérapeutiques et cosmétiques.

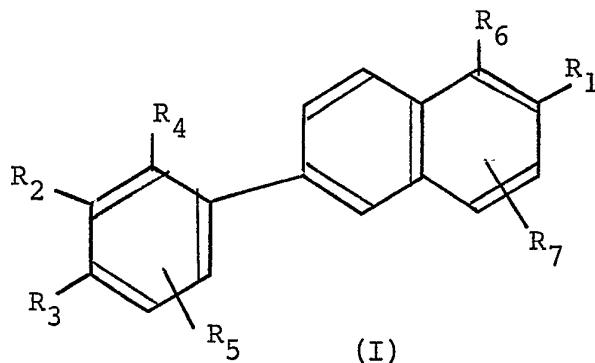
Ces nouveaux dérivés benzonaphtaléniques trouvent une application dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques, ou autres, à composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques et dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif ainsi qu'une activité anti-tumorale. En outre, ces dérivés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie qu'elle soit cutanée ou respiratoire.

Ils trouvent également une application dans le domaine ophtalmologique notamment pour le traitement des cornéopathies.

Divers composés ont été déjà proposés pour ce type de traitement, notamment les composés connus sous les dénominations de "rétinoïdes" dont les représentants les plus connus sont les acides trans et cis-rétinoïques (trétinoïne et isotrétinoïne) et l'étrétinate.

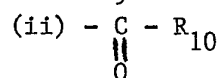
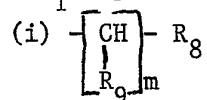
Par rapport aux composés connus, les dérivés benzonaphtaléniques selon l'invention possèdent une activité renforcée et une meilleure stabilité à la lumière et à l'oxygène de l'air.

Les dérivés benzonaphtaléniques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle :

- R₁ représente:



(iv) le radical : -2-oxazolinyle

ou (v) le radical : -5-tétrazolyle,

m étant 0 ou 1, R₈ représentant

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical $-OR_{11}$, R_{11} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical $-Si(CH_3)_2-R_{12}$ ou un radical $\begin{array}{c} -C - R_{13} \\ || \\ O \end{array}$,

R_{12} représentant un radical alkyle inférieur, éventuellement ramifié, ou un radical aryle et R_{13} représentant un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical aryle,

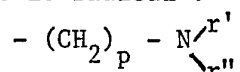
ou (d) un radical $\begin{array}{c} \diagup r' \\ N \\ \diagdown r'' \end{array}$, quand $m = 1$

r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono et polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur et les acétals correspondants desdits composés carbonylés, un radical $\begin{array}{c} \diagup r' \\ N \\ \diagdown r'' \end{array}$,

un radical $-OR_{14}$, R_{14} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore représente le radical :



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

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 15 atomes de carbone, ou un radical cycloaliphatique,

- R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique substitué ou non, un radical thio-cycloaliphatique substitué ou non, un radical acyloxy ayant de 2 à 15 atomes de carbone ou un radical de formule $-O-Si(CH_3)_2-R_{12}$, R_{12} ayant les mêmes significations que données ci-dessus,

- R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur ou un radical alkoxy inférieur,

- R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur ou halogéno-alkyle inférieur, un radical hydroxyle, sulfhydryle, un radical alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, acyloxy inférieur ou un radical amino primaire, secondaire ou tertiaire, et les sels desdits dérivés benzonaphtaléniques de formule (I).

Par radical alkyle inférieur, on doit entendre les radicaux ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertibutyle.

Par radical alkoxy inférieur, on doit entendre les radicaux ayant de 1 à 4 atomes de carbone, notamment les radicaux méthoxy, éthoxy et isopropoxy.

Par radical acyloxy inférieur on doit entendre les radicaux ayant de 1 à 4 atomes de carbone notamment les radicaux acétyloxy et propionyloxy.

Par radical monohydroxyalkyle, on doit entendre un radical ayant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle et 2-hydroxypropyle.

Parmi les restes de sucres aminés on peut citer ceux dérivant de glucosamine, de galactosamine et de mannosamine.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical comportant 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.

Par reste de sucre, on doit entendre un reste dérivant du glucose, du mannitol ou de l'érythritol.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par un halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical aralkyle, on doit entendre le radical benzyle ou le radical phénéthyle.

Par radical cycloaliphatique on doit entendre un radical mono ou polycyclique tel que par exemple le radical 1-méthyl cyclohexyle ou le radical 1-adamantyle.

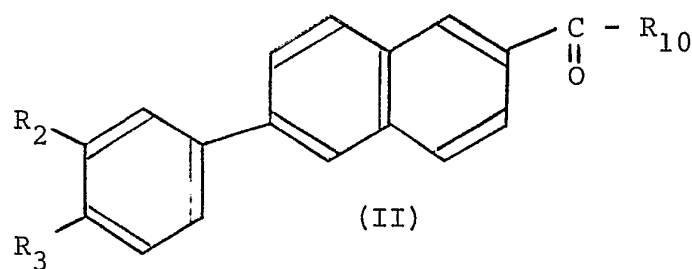
Comme radical thiocycloaliphatique préféré on peut notamment citer le radical 1-adamantyl-thio.

Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino ou pyrrolidino.

Lorsque le radical R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un alkyle inférieur, les acétals sont des dialkylacétals inférieurs tels que les diméthyl ou diéthylacétals.

Lorsque les radicaux R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de chlore, de brome ou de fluor.

Les composés préférés de formule (I) sont plus particulièrement ceux correspondant à la formule suivante:



dans laquelle :

R_{10} représente un radical $-N \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$ ou un radical $-OR_{14}$

r' et r'' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical alkoxy inférieur, ou un radical 1-adamantyle,

et R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy inférieur, ou un radical 1-adamantylthio.

Parmi ces composés, on peut notamment citer:

- l'acide 6-(3-méthylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,
- l'acide 6-(4-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

- l'acide 6-(3-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

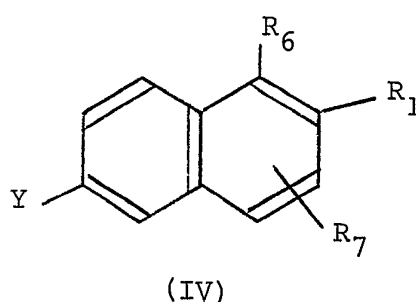
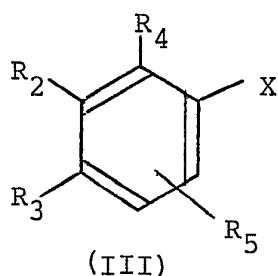
- l'acide 6-(3,4-diméthoxy phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

- l'acide 6-[p-(1-adamantylthio)phényl]-2-naphtoïque et son ester méthylique,

- et - l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque et son ester méthylique.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I).

Selon ce procédé les composés de formule (I) sont obtenus par une réaction de couplage entre un composé halogéné de formule (III) et un dérivé halogéné du naphthalène de formule (IV):



dans lesquelles : les radicaux R_1 à R_7 ont les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule (I) et

X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

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

Comme catalyseur, on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium et en particulier les composés de Ni_{II} ($NiCl_2$) avec diverses phosphines.

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

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

Il va de soi que le choix du dérivé halogéné du naphthalène de formule (IV), pour la réaction de couplage avec le composé halogéné de formule (III), doit être tel qu'il puisse conduire par réaction ultérieure aux différentes significations du radical R_1 .

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre, soit de sels d'un acide minéral ou organique, notamment de chlorures, de bromures ou de citrates, lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

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

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

A titre d'indication on peut signaler, que dans ce test, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4 méthoxyphényl]-2-naphtoïque présente une dose efficace 50 comprise entre 5 et 25 nmoles appliquée par cm^2 .

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

A titre d'illustration, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4 méthoxyphényl]-2-naphtoïque, à la concentration 0,01 micromolaire, induit la différenciation

de cellules de carcinome F9 en cellules d'endoderme.

L'acide 6-(3-tertiobutylphényl)-2 naphthoïque agit de même à la concentration 1 micromolaire.

Par ailleurs, le test d'irritation effectué chez le lapin a montré que les composés de formule I étaient moins irritants que les rétinoïdes connus de structure analogue. Leur toxicité aigue est par ailleurs moins forte.

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

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

Ils sont également actifs pour certaines affections rhumatismales notamment le rhumatisme psoriasique pour les atopies cutanées ou respiratoires ainsi que pour certains problèmes ophtalmologiques relatifs aux cornéopathies.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et/ou un de ses sels à une concentration, de préférence entre 0,0005 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

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

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

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

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

L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, 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. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

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

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique. Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

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, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

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

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

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment : des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, 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" (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide et le Phénytoïn ; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ; des

caroténoïdes et, notamment, le β -carotène ; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraénoïque-5,8,11,14 et triénoïque-5,8,11.

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

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

EXEMPLE 1

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(3-METHYL PHENYL)-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : $R_3 = H$ et R_2 et $R_{10} = -OCH_3$

342mg (2mmol) de 3-bromotoluène dans 4ml de THF sont convertis en magnésien correspondant puis traités par un équivalent de chlorure de zinc pour donner le zincique correspondant. On ajoute successivement 310mg (1.17mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, puis 10mg (0,02mmol) de catalyseur $NiCl_2/1,2$ -(diphénylphosphino)éthane (DPPE). On agite à température ambiante pendant 30mn. On enlève les sels minéraux par passage à travers une colonne de silice (2 x 3cm), puis on évapore à sec. Le résidu est chromatographié (HPLC colonne Zorbax sil), en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane (75%) et d'éther (25%). On recueille ainsi le produit qui a un $RF=0.45$ (plaque de silice, éluant: hexane 50%, dichlorométhane 50%). Le produit cristallise par évaporation des solvants de chromatographie. Le rendement (Rdt) est de 84%. Point de fusion = 107°C.

EXEMPLE 2

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(4-t-BUTYL PHENYL)-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : $R_2 = H$, $R_3 = -C(CH_3)_3$ et $R_{10} = -OCH_3$

De manière analogue à l'exemple 1, en partant de 639 mg (3,0 mmol) de 4-bromo t-butyl benzène et 465mg (1,75 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, on obtient 0,30 g du produit attendu (Rdt : 54%). Point de fusion = 154°C.

EXEMPLE 3

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(3-t-BUTYL PHENYL)-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : $R_3 = H$, $R_2 = -C(CH_3)_3$ et

$R_{10} = -OCH_3$

On ajoute 3,50g (16,4mmole) de 3-tert-butylbromobenzène à une

suspension de magnésium (0,44g, 18m Atg dans 20ml de tétrahydrofurane sec. La réaction est initiée par addition d'un cristal d'iode puis poursuivie à 50°C pendant 30mn.

On ajoute ensuite 2,46g (18mmole) de chlorure de zinc anhydre dissous dans 20ml de tétrahydrofurane sec. Après 15mn, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et on ajoute 3,63g (13,7mmole) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle et 86mg (0,26mmole) du complexe $\text{NiCl}_2/\text{DPPE}$.

Après agitation pendant 1h à température ambiante, on ajoute de l'eau (100ml), et extrait à l'éther. Après lavage de la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et à l'eau, puis séchage (sulfate de sodium) et évaporation des solvants, le résidu obtenu est recristallisé dans l'heptane. On obtient ainsi 3,12g d'ester méthylique de l'acide 6-(3-tert-butylphényl)-2-naphtoïque qui fond à 138°C.

EXEMPLE 4

ACIDE 6-(3-T-BUTYL PHENYL)-2 NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle:

$\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}_2=-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et $\text{R}_{10}=-\text{OH}$

1,0g (3,14mmole) d'ester méthylique de l'acide 6-(3-tert-butylphényl)-2 naphtoïque obtenu à l'exemple 3 sont ajoutés à un mélange d'éthanol 95% (40ml) et de soude (4ml, 5N).

On chauffe à 60°C pendant 2h, puis ajoute 50ml d'eau, acidifie à pH1 avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait à l'éther et la phase organique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage (sulfate de sodium) et évaporation du solvant, on obtient l'acide 6-(tert-butylphényl)-2-naphtoïque (900mg) qui se sublime à 190°C.

EXEMPLE 5

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[p-(1-ADAMANTYLTHIO) PHENYL]-2-NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle :

$\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 1\text{-adamantylthio}$ et $\text{R}_{10} = -\text{OCH}_3$

a) (1-Adamantylthio)-p-bromobenzène

3,78 g (20mmol) de p-bromothiophénol, 3,04 g (20 mmol) de 1-adamantanol et 10 ml d'acide trifluoracétique sont agités à température ambiante pendant huit heures. On verse ensuite dans l'eau, ajoute du bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique et évapore. Après recristallisation dans l'isooctane on obtient 5,9 g du produit attendu (Rdt: 92%). Point de fusion : 121-122°C.

b) Ester méthylique de l'acide 6-[p-(1-adamantylthio) phényl]-2-naphtoïque

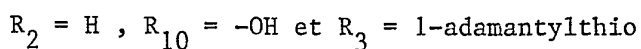
0,64 g (26,5 mAtg) de magnésium mis en suspension dans 10ml de tétrahydrofurane (T.H.F) sont traités goutte à goutte par 5,7 g (17,6mmol) de (1-adamantylthio)-p-bromobenzène. Après chauffage à reflux pendant 2 heures et

refroidissement à 20°C on ajoute 2,4g (17,6mmol) de ZnCl_2 anhydre et agite pendant une heure à 20°C. On ajoute 2,8g (10,4 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle puis 92 mg de complexe $\text{NiCl}_2/1,2\text{-(diphénylphosphino)éthane}$ (DPPE).

On agite à température ambiante pendant deux heures, verse dans l'eau et extrait au chlorure de méthylène, lave au bicarbonate de sodium, sèche puis évapore. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 3,7 g du produit attendu (Rdt: 84%). Point de fusion : 189-190°C.

EXEMPLE 6

ACIDE 6-[p-(1-ADAMANTYLTHIO)PHENYL]-2-NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle :



3g (7mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 5 (b) sont traités par une solution de soude dans le méthanol (150 ml, 2N). On chauffe à reflux pendant 12 h, évapore, reprend par l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. On filtre le solide obtenu et sèche sous vide sur anhydride phosphorique. On triture le solide blanc, dans du méthanol au reflux, refroidit et filtre. On obtient ainsi 2,5 g (Rdt: 89%) du produit attendu. Point de fusion : 334-336°C.

EXEMPLE 7

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(3-4-DIMETHOXYPHENYL)-2-NAPHTOIQUE

composé de formule (II) dans laquelle : $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_{10} = -\text{OCH}_3$

0,93g (38,3 mAtg) de magnésium dans 20 ml de THF sont traités goutte à goutte par 5,5 g (25,5 mmol) de 4-bromovératrole. L'addition étant terminée, on chauffe à reflux pendant deux heures. On refroidit et ajoute 3,48 g (25,5 mmol) de ZnCl_2 anhydre et agite une heure à température ambiante. On ajoute ensuite 3,98 g (15 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle puis 130 mg de complexe $\text{NiCl}_2/\text{DPPE}$ et agite deux heures à température ambiante. On verse dans l'eau, extrait au dichlorométhane, sèche la phase organique et évapore. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther isopropylique et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 3,4 g du produit attendu (Rdt:68%). Point de fusion : 147-148°C.

EXEMPLE 8

ACIDE 6-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-2-NAPHTOIQUE

composé de formule (II) dans laquelle $\text{R}_2 = \text{R}_3 = -\text{OCH}_3$ et $\text{R}_{10} = -\text{OH}$

2,6 g (8mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 7 sont traités par une solution de soude dans le méthanol (200 ml, 2N). On chauffe à reflux durant 8 heures, évapore, reprend par l'eau, acidifie avec HCl concentré, et filtre. Le solide ainsi obtenu est séché sous vide (sur P_2O_5). On triture le solide blanc

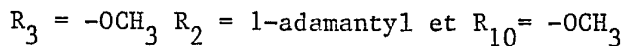
dans le méthanol à reflux. Après refroidissement on filtre et obtient 2,3 g de produit attendu (Rdt: 92%). Point de fusion : 241-243°C.

EXEMPLE 9

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXY PHENYL]

-2-NAPHTOIQUE

composé de formule (II) dans laquelle :



a) 2-(1-Adamantyl)-4-bromophénol

34,6 g (200 mmol) de p-bromophénol et 30,4 g (200 mmol) de 1-adamantanol sont dissous dans 100 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 10 ml d'acide sulfurique concentré et agite huit heures à température ambiante. On verse dans l'eau, neutralise par du bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore. Après recristallisation dans l'isooctane on obtient 52,8 g (Rdt: 86%) du composé attendu. Point de fusion : 140-141°C.

b) 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole

A une suspension d'hydruure de sodium (80% dans l'huile, 4,32 g, 144 mmol) dans 50 ml de THF, on ajoute goutte à goutte, en maintenant la température à 20°C, 36,8 g (120 mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromophénol et agite 1 h à température ambiante. On ajoute ensuite 9 ml (144 mmol) d'iodure de méthyle et agite encore 2 h à 20°C. On verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore. Le produit est purifié par passage sur une colonne de silice (10 X 30 cm) en éluant avec un mélange d'hexane (90%) et de dichlorométhane (10%). Par évaporation, on obtient 26,2 g d'un solide blanc (Rdt: 68%).

Point de fusion : 138-139°C.

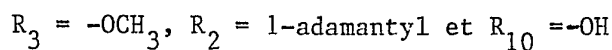
c) Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]
-2-naphtoïque

A une suspension de magnésium (1,64 g, 67,5 mAtg) dans 30 ml de THF, on ajoute une solution de 1,4 g (4,5 mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole et 0,39 ml de dibromoéthane dans 10 ml de THF. On agite jusqu'à ce que la réaction soit initiée puis ajoute goutte à goutte une solution de 13,1 g (40,8 mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole dans 90 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 2 h. On refroidit à 20°C et ajoute 6,2 g (45 mmol) de $ZnCl_2$ anhydre. On agite 1 h à 20°C et ajoute 7,95 g (30 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, puis 300 g du complexe $NiCl_2/DPPE$. On agite encore 2 h à 20°C, verse dans l'eau, extrait avec CH_2Cl_2 , sèche, évapore. Le produit est isolé par chromatographie sur colonne, en éluant avec un mélange d'heptane (70%) et de dichlorométane (30%) puis par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 12,2 g du produit attendu (Rdt: 78%). Point de fusion : 222-223°C.

EXEMPLE 10

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTHOIQUE

composé de formule (II) dans laquelle :



10,5 g de l'ester obtenu à l'exemple 9 (c) sont traités par une solution de soude dans le méthanol (200 ml 4,2 N). On chauffe à reflux pendant 48 h, évapore les solvants, reprend par l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre le solide et sèche sous vide sur anhydride phosphorique.

Le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange de THF et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 8,2 g (Rdt: 81%) du produit attendu.
Point de fusion : 325-327°C.

EXEMPLES DE COMPOSITIONS
PAR VOIE TOPIQUE

1) Crème grasse où le principe actif est en suspension

- Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]-2-naphtoïque	0,001 g
- Combinaison d'émulsifiants E/H non ioniques et de corps gras d'origine minérale vendue par la Société Goldschmidt sous le nom de Protegin X	25,00 g
- Huile de vaseline	10,00 g
- Conservateurs q.s	
- Eau	QSP 100,00 g

2) Crème pour la peau

Crème fluide où le principe actif est en suspension

- Ester méthylique de l'acide 6-(4-t-butyl phényl)-2-naphtoïque	0,02 g
- Stéarate de sorbitane polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu par la Société Atlas sous le nom de Tween 60	5,00 g
- Monostéarate de sorbitane vendu par la Société Atlas sous le nom de Span 60	2,00 g
- Alcool cétylique	5,00 g
- Triglycérides des acides caprique et caprylique vendus par la Société Dynamit Nobel sous le nom Miglyol 812	10,00 g
- Conservateurs q.s	
- Eau	QSP 100,00 g

3) Gel pour la peau ou le cuir chevelu

où le principe actif est en suspension

- Ester méthylique de l'acide 6-(4-t-butyl phényl)	
-2-naphtoïque	0,10 g
- Ethanol	20,00 g
- Hydroxypropylcellulose vendue par la	
Société Hercules sous le nom de Klucel HF	2,00 g
- Conservateurs q.s	
- Eau	QSP 100,00 g

PAR VOIE ORALE

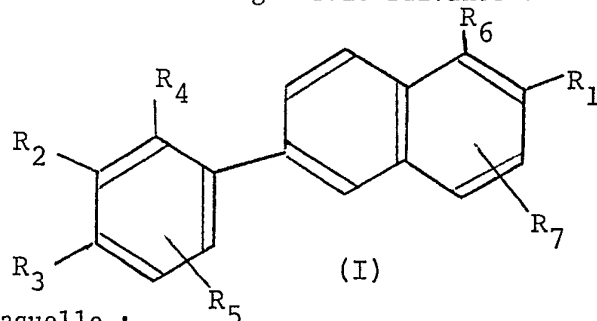
4) Gelule de 0,30 g

- Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]	
-2-naphtoïque	0,003 g
- Amidon de maïs	0,060 g
- Lactose	QSP 0,300 g

La poudre obtenue est conditionnée dans une gelule dont la paroi est composée de gélatine, de TiO_2 et d'un conservateur.

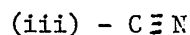
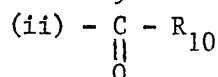
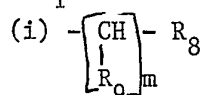
REVENDECATIONS

1. Composés benzonaphtaléniques caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

- R_1 représente:



(iv) le radical : -2-oxazolinyle

ou (v) le radical : -5-tétrazolyle,

m étant 0 ou 1, R_8 représentant

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical ---OR_{11} , R_{11} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical $\text{---Si(CH}_3)_2\text{---}R_{12}$ ou un radical $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{---} R_{13}$,

R_{12} représentant un radical alkyle inférieur, éventuellement ramifié, ou un radical aryle et R_{13} représentant un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical aryle,

ou (d) un radical $\begin{array}{c} \text{r}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{r}'' \end{array}$, quand $m = 1$,

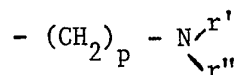
r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monoou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide-amino ou de sucre aminé ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur et les acétals correspondants desdits composés carbonylés, un radical $\begin{array}{c} \text{r}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{r}'' \end{array}$,

un radical ---OR_{14} , R_{14} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle

ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore représente le radical :



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

- R₂ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 15 atomes de carbone, ou un radical cycloaliphatique,

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique substitué ou non, un radical thio-cycloaliphatique substitué ou non, un radical acyloxy ayant de 2 à 15 atomes de carbone ou un radical de formule - O-Si(CH₃)₂-R₁₂, R₁₂ ayant les mêmes significations que données ci-dessus,

- R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, ou un radical alkoxy inférieur,

- R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur ou halogéno-alkyl inférieur, un radical hydroxyle, sulfhydryle, un radical alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, acyloxy inférieur ou un radical amino primaire, secondaire ou tertiaire, et les sels desdits dérivés benzonaphtaléniques de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle inférieur est un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par un radical méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertibutyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkoxy inférieur est un radical ayant de 1 à 4 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par un radical méthoxy, éthoxy et isopropoxy.

4. Composés selon la revendication 1 caractérisés par le fait que le radical acyloxy inférieur est un radical ayant de 1 à 4 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par un radical acétyloxy et propionyloxy.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle inférieur est un radical ayant 2 ou 3 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par un radical 2-hydroxyéthyle et 2-hydroxypropyle.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est un radical ayant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles et est pris dans le groupe constitué par un radical 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle, ou un reste du pentaérythritol.

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

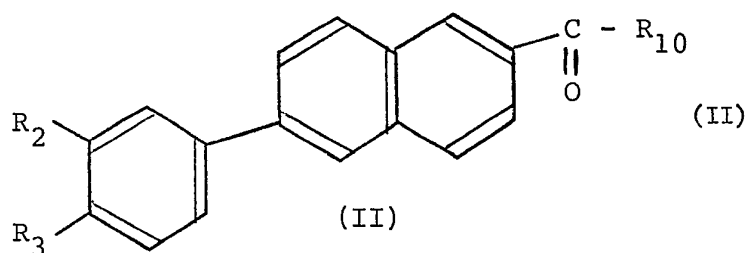
8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou le radical phénylène éventuellement substitué(s) par un halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical cycloaliphatique est un radical mono ou polycyclique et est pris dans le groupe constitué par le radical 1-méthyl cyclohexyle et le radical 1-adamantyle.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical thiocycloaliphatique est le radical 1-adamantylthio.

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

12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisés par le fait qu'ils correspondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

R_{10} représente un radical $-N \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$ ou un radical $-OR_{14}$

r' et r'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, R_{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy inférieur ou un radical 1-adamantyle,

et R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy inférieur, un radical 1-adamantylthio.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par

- 1'acide 6-(3-méthylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

- 1'acide 6-(4-tertobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

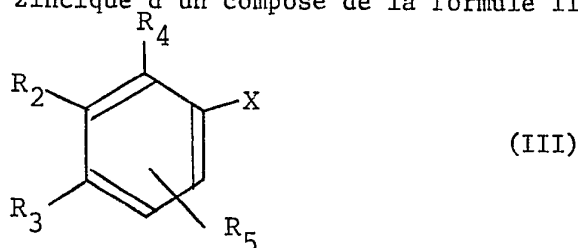
- 1'acide 6-(3-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

- 1'acide 6-(3,4-diméthoxy phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

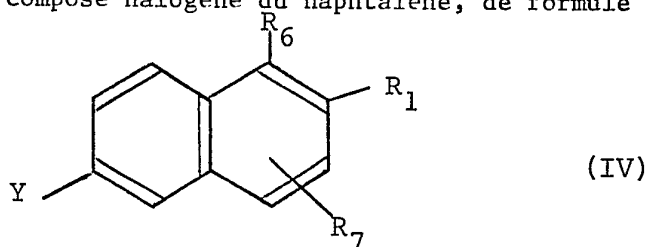
- 1'acide 6-[p-(1-adamantylthio)phényl]-2-naphtoïque et son ester méthylique,

et - 1'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque et son ester méthylique.

14. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir par couplage, en milieu solvant anhydre et en présence, comme catalyseur de réaction, d'un métal de transition ou de l'un de ses complexes, le magnésien, le lithien ou le zincique d'un composé de la formule III suivante :



avec un composé halogéné du naphthalène, de formule (IV) suivante :



dans lesquelles :

R_1 à R_7 ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que la réaction de couplage est effectuée en -20 et $+30^\circ\text{C}$.

16. Médicament caractérisé par le fait qu'il est un composé actif de formule (I) et/ou un de ses sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

17. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé actif de formule (I) et/ou un de ses sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

18. Composition selon la revendication 17 caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,0005 à environ 5% en poids du composé actif.

19. Application du médicament selon la revendication 16 ou d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 et 18

dans le traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

20. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient dans véhicule cosmétique approprié au moins un composé actif de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

21. Composition cosmétique selon la revendication 20 caractérisée par le fait qu'elle contient le composé actif de formule (I) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2%, et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.