

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 464 958

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 80 19452**

(54) Nouveaux 5'-aminoalkyl-4',4-dialkylpsoralènes, leur procédé de production et composition pharmaceutique les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 493/04; A 61 K 31/365.

(22) Date de dépôt..... 9 septembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 10 septembre 1979, n° 073 908.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 12 du 20-3-1981.

(71) Déposant : Société dite : THOMAS C. ELDER, INC., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Kurt D. Kaufman.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

Les psoralènes sont utilisés depuis des années comme agents de photosensibilisation dermique, par exemple dans le traitement du vitiligo. Leur application topique et/ou leur administration orale, suivies d'une irradiation 5 par la lumière, entraînent la stimulation de la mélanine, en produisant ainsi un effet de brunissage. Par conséquent, ils ont été utilisés à des fins cosmétiques de ce genre. Plus récemment, on a découvert que les psoralènes étaient utiles dans le traitement photochimiothérapeutique du psoriasis, 10 auquel cas on les administre par voie orale ou on les applique localement au patient dont la peau est ensuite exposée à une action limitée des rayons ultraviolets, par exemple dans un appareil de marque déposée "Psoralite". On a obtenu de la sorte un fort pourcentage de rémissions de cette 15 maladie.

L'efficacité d'un psoralène pour de tels usages et pour le but recherché est en rapport avec son aptitude à produire un érythème sur la peau par irradiation. Les psoralènes ont aussi d'autres usages et leurs applications, 20 de même que les principes fondamentaux et la théorie qui les concerne, sont partiellement mis en lumière dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 124 598 et sont par ailleurs bien connus dans la pratique du fait des diverses publications qui existent déjà.

25 La nécessité de trouver des psoralènes photosensibilisants doués d'une efficacité optimale a été davantage ressentie du fait de l'importance croissante que l'on a attribuée aux traitements photochimiothérapeutiques pour diverses applications utilisant des psoralènes et l'action 30 limitée de lumière ultraviolette. Une photosensibilisation maximale constitue l'un des critères évidents pour l'élimination de la nécessité d'applications et de doses excessives et peut-être dangereuses de lumière ultraviolette. Toutefois, un déclenchement rapide de la photosensibilisation par administration topique ou orale de l'agent photosensibilisant a aussi son importance pour l'élimination de périodes excessives d'attente avant que la photochimiothérapie ne puisse être entreprise. Un critère peut-être plus 35

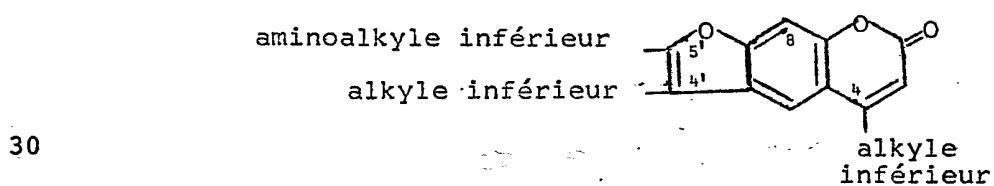
important est la décroissance rapide de l'activité photosensibilisante de l'agent photosensibilisant après que les degrés maximaux et/ou efficaces de photosensibilisation à la suite de l'administration ont été atteints. Evidemment, si 5 l'effet de la photosensibilisation ne diminue pas relativement vite, ou tout au moins en une période raisonnablement limitée après que l'effet a été maximisé, un patient doit être retenu pendant des périodes coûteuses et indésirables après le traitement, de manière que la photosensibilisation ne persiste pas après la période désirée de 10 traitement par la lumière ultraviolette, avec le danger évident de poursuite excessive et indésirable de la photochimiothérapie que cela comporte en raison de l'exposition aux rayons lumineux normalement rencontrés en dehors de 15 l'aire de traitement. Par conséquent, les critères d'une mise en route rapide, d'une maximisation précoce et d'une décroissance rapide de l'effet de photosensibilisation ont déjà été établis en tant que critères désirables pour l'agent photosensibilisant dans ce domaine relativement nouveau mais 20 en progression rapide de la photochimiothérapie, à coup sûr d'égale importance comparativement à l'unique critère d'une grande activité de photosensibilisation maximale auquel on attachait de l'importance jusqu'à présent.

Bien que certains psoralènes tels que le 25 triméthylpsoralène (4,5',8-triméthylpsoralène ou trioxsalène) soient caractérisés par une activité topique considérable, ils ont un degré réduit d'activité orale, ou tout au moins l'activité orale est faible aux fins d'une utilisation pratique en photochimiothérapie. Au contraire, le 30 8-méthoxypsoralène est caractérisé par une activité orale importante. Les composés du type psoralène décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 124 598 et N° 4 130 568 sont également caractérisés par la présence, dans la structure, d'un substituant sur l'atome de carbone en 35 position 8, par exemple un substituant 8-méthoxy ou 8-méthyle, dont la présence semble jusqu'à présent avoir été considérée comme désirable pour l'existence d'une activité photosensibilisante notable, tant par voie orale que

topiquement, naturellement avec la présence conjointe d'autres substituants dans les positions 4', 4 et 5', dans les composés du type psoralène de l'art antérieur qui ont fait preuve de l'activité photochimiothérapeutique désirée.

5 La présente invention concerne des 5'-aminoalkyl-4',4-dialkylpsoralènes doués d'une très bonne activité photosensibilisante, notamment leur activité par voie orale, comprenant une entrée en action précoce, un maximum élevé et une décroissance rapide, de même qu'une 10 faible toxicité, comparativement aux psoralènes présentant une structure différente. Elle a trait en particulier à des 5'-aminoalkyl-4',4-dialkylpsoralènes à groupes amino primaires et à radicaux alkyle inférieurs et, en particulier, au 5'-aminométhyl-4,4'-diméthylpsoralène. Il y a lieu de remarquer 15 que les composés de l'invention ne portent pas nécessairement un substituant sur l'atome de carbone en position 8 comme les composés de l'art antérieur tels que le trisoralène (4,5',8-triméthylpsoralène), le 8-méthoxypsoralène ou les composés décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique 20 N° 4 124 598 et N° 4 130 568 précités. Ces composés sont néanmoins caractérisés par une excellente activité photosensibilisante conformément aux divers critères mentionnés ci-dessus, de même que par une toxicité relativement faible.

Les composés de l'invention répondent à la
25 formule :



35 (5'-aminoalkyle inférieur primaire)-4'-(alkyle inférieur)-4-(alkyle inférieur)psoralène dans laquelle "alkyle inférieur" désigne de préférence le groupe méthyle.

Les préparations et les exemples ci-après ne sont donnés qu'à titre d'illustration et n'ont aucun caractère limitatif.

Les umbelliférones (4-alkyl-7-hydroxycoumarines) 5 qui conviennent comme composés de départ sont des composés connus que l'on peut préparer d'une manière connue et transformer en psoralènes par un procédé connu (voir MacLeod et Worth, *Tetrahedron Letters*, 237-240 (1972)). Des variations du substituant alkyle en position 4 et des alkylhalogéno-10 méthylcétones réactionnelles entraînent des variations du groupe alkyle dans les positions 4,4' du psoralène résultant, comme cela ressortira de manière plus détaillée de ce qui suit, notamment des exemples ci-après.

Une halogénalkylation, par exemple une chloralkylation, avec un éther d'halogénalkyle et de méthyle convenablement choisi, par exemple un éther de chloralkyle et de méthyle, introduit un groupe halogénalkyle désiré, par exemple un groupe chloralkyle dans la position 5' du noyau de 4',4-dialkylpsoralène, après quoi la réaction avec un sel de 20 métal alcalin ou de métal alcalino-terreux d'un imide, de préférence un phtalimidure de sodium ou de potassium de poids moléculaire relativement haut, suivie d'un clivage avec l'hydrate ou l'acétate d'hydrazine (hydrazinolyse), donne le 5'-aminoalkyl-4',4-dialkylpsoralène désiré, dans lequel les 25 différents groupes alkyle correspondent à ceux de la 4-alkyl-7-hydroxycoumarine de départ, de l'alkylhalogénométhylcéto 30 ne et de l'agent halogénalkylant, par exemple chloralkylant, que l'on utilise. A titre de variante, l'halogénalkylation peut être conduite de la manière décrite par Olah et Kuhn dans *J. Org. Chem.* 29, 2317 (1964) ou selon les indications données dans "Friedel-Crafts and Related Reactions", volume II, deuxième partie, G. A. Olah, ed., Interscience, New York, New York, 1964, page 749. La structure du 5'-aminoalkyl-4',4-dialkylpsoralène final est confirmée par les spectres de 35 résonance magnétique nucléaire mesurés à l'aide d'un appareil "Perkin Elmer" Modèle R-24B.

5'-AMINOMETHYL-4',4-DIMETHYLPSORALENE7-Acétonyloxy-4-méthylcoumarine.

On laisse reposer pendant 15 heures et demie un mélange de 26,23 ml (30,48 g, 0,329 mole) de chloracétone, 1,0 g (6 mmoles) d'iodure de potassium et environ 400 ml d'acétone de qualité "réactif" (déshydratée sur K_2CO_3). On ajoute 50,0 g (0,284 mole) de 7-hydroxy-4-méthylcoumarine, 45,50 g (0,321 mole) de K_2CO_3 anhydre et un litre d'acétone anhydre de qualité "réactif" et on fait refluer le mélange pendant 24 heures en l'agitant par le dessus. Le mélange chaud est filtré et le précipité est lavé à l'acétone. Les liqueurs de lavage et le filtrat sont rassemblés et évaporés sous vide en donnant une substance solide jaune qui est dissoute dans 1,3 litre de chloroforme. La solution chloroformique est extraite une fois avec 500 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5 %, lavée avec deux portions de 500 ml d'eau, déshydratée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide en donnant 64,30 g (97,5 %) de 7-acétonyloxy-4-méthylcoumarine fondant à 146,0-148,0°C. Par recristallisation de 61,82 g de ce composé dans de l'éthanol à 95 %, on obtient un produit plus pur (53,91 g, récupération 87 %, rendement 85 %) fondant à 150,1-151,2°C.

25 4',4-Diméthylpsoralène

Un mélange agité (par le dessus) de 53,48 g (0,23 mole) de 7-acétonyloxy-4-méthylcoumarine et de 3,69 l (0,369 mole) d'hydroxyde de potassium en solution aqueuse 0,1 N est chauffé modérément au reflux pendant 1 heure 45 minutes. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange est acidifié avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse 1,0 N et un précipité de couleur jaune clair est recueilli par filtration sous vide, lavé à l'eau et dissous dans environ 1,5 litre de chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec 3 portions de 500 ml de solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis avec 2 portions (500 ml) d'eau, déshydratée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide en donnant 43,41 g (88 %) de 4',4-

diméthylpsoralène brut fondant à 215-220°C. Par recristallisation dans la 2-butanone, on obtient le produit pur (récupération 81 %, rendement 71 %) fondant à 222,0-223,5°C (la littérature indique 220°C). Résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ 2,3 (d, 3, $J \approx 1$ Hz, 4'- CH_3), 2,5 (d, 3, $J \approx 1$ Hz, 4- CH_3), 6,2 (d, 1, $J \approx 1$ Hz, H en position C_3), 7,35 (s, 1, H en position C_8), 7,4 (d, 1, $J \approx 1$ Hz, H en position C_5), 7,6 (s, 1, H en position C_5).

10 5'-Chlorométhyl-4',4-diméthylpsoralène.

On ajoute 242 ml (3,186 moles) d'éther de chlorométhyle et de méthyle à une solution de 30,0 g (0,14 mole) de 4',4-diméthylpsoralène brut dans 3,1 l d'acide acétique cristallisante et on maintient la solution sous agitation à la température ambiante pendant 48 heures. On ajoute une seconde portion de 242 ml (3,186 moles) d'éther de chlorométhyle et de méthyle et, après agitation pendant encore 48 heures, on verse la solution dans 7,5 l d'eau. On recueille une substance solide blanche par lente filtration, on la lave à l'eau et on la déshydrate sous vide pour obtenir 20,4 g (55 %) de 5'-chlorométhyl-4',4-diméthylpsoralène fondant à 159,0-163,3°C. Cette substance a pu être recristallisée dans du benzène avec un taux de récupération médiocre, mais le produit n'était pas encore entièrement pur. En répétant cette opération jusqu'à l'étape de recristallisation, on a obtenu une substance fondant au-dessus de 270°C. Par sublimation (160°C, 66,7 Pa) de cette substance, on obtient le 5'-chlorométhyl-4',4-diméthyl-psoralène pur fondant à 170-170,2°C. Résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ 2,3 (s, 3, 4'- CH_3), 2,5 (large s, 3, 4- CH_3), 4,7 (s, 2, CH_2Cl), 6,2 (large s, 1, H en position C_3), 7,3 (s, 1, H en position C_8), 7,6 (s, 1, H en position C_5).

Analyse :

	<u>C (%)</u>	<u>H (%)</u>	<u>Cl (%)</u>
Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$	64,01	4,22	13,50
Trouvé :	63,80	4,24	12,49.

4'4-Diméthyl-5'-phtalimidométhylpsoralène.

On ajoute 0,275 g (1,39 mmole) de phtalimidure de potassium à une solution de 0,304 g (1,16 mmole) de 5'-chlorométhyl-4',4-diméthylpsoralène dans 31 ml de diméthylformamide anhydre (tamis moléculaire) à la température ambiante. On chauffe le mélange à 100°C en l'agitant pendant 6 heures, tout en le protégeant de l'humidité atmosphérique, puis on le verse dans 100 ml d'eau glacée. Une substance solide de couleur tan est recueillie par filtration par succion, lavée avec deux portions de 100 ml d'eau et déshydratée sous vide ; on obtient ainsi 0,368 g (85%) de 5'-phtalimidométhyl-4',4-diméthylpsoralène de point de fusion (G) égal à 302-312°C. Il cristallise dans l'acide acétique glacial, mais un échantillon analytique de point de fusion (G) égal à 316-320°C a été obtenu par sublimation sous vide.

	<u>Analyse :</u>	<u>C (%)</u>	<u>H (%)</u>	<u>N (%)</u>
	Calculé pour $C_{22}H_{15}O_5N$:	70,77	4,05	3,75
20	Trouvé :	70,50	4,11	3,63.

5'-Aminométhyl-4',4-diméthylpsoralène.

Une solution de 6,4 g (17 mmoles) de 4',4-diméthyl-5'-phtalimidométhylpsoralène et de 7,8 ml (137 mmoles) d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 1536 ml d'éthanol à 95 % est chauffée au reflux pendant 6 heures et évaporée sous vide en donnant une substance solide d'un blanc sale. Par addition de 500 ml de NaOH 0,1 N puis extraction avec trois portions de 500 ml de chloroforme, déshydratation sur du sulfate de sodium et évaporation des extraits chloroformiques sous vide, on obtient 3,3 g (80,5 %) de 5'-aminométhyl-4',4-diméthylpsoralène fondant à 180,2-183°C. Par recristallisation dans une paire de solvants formée de benzène et de ligroïne (Eb. 94-105°C), on obtient deux récoltes : 2,437 g (59 %), fondant à 183,2-184,5°C ; et 0,433 G (11 %), point de fusion 181,7-184°C. Résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$) δ 1,6 (s, 2, NH_2 , échangeable avec D_2O), 2,2 (s, 3, 4'- CH_3), 2,4 (d, 3, $J \approx 1$ Hz, 4- CH_3),

3,9 (s, 2, CH_2), 6,1 (d, 1, $J \approx 1$ Hz), H en position C_3 , 7,2 (s, 1, H en position C_8), 7,45 (s, 1, H en position C_5).

	<u>Analyse :</u>	<u>C (%)</u>	<u>H (%)</u>	<u>N (%)</u>
5	Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$:	69,12	5,39	5,76
	Trouvé :	68,83	5,50	5,50.

5'-Aminoéthyl-4'-éthyl-4-méthylpsoralène.

En suivant le mode opératoire décrit ci-dessus
10 mais en utilisant l'éthylchlorométhylcétone et l'éther de chloréthyle et de méthyle dans les étapes 1 et respectivement 3, à la place de la chloracétone et de l'éther de chlorométhyle et de méthyle, on obtient le composé indiqué dans le titre.

15

5'-Aminométhyl-4'-propyl-4-méthylpsoralène.

En suivant le mode opératoire décrit ci-dessus,
mais en utilisant la propylchlorométhylcétone dans l'étape 1
20 au lieu de la chloracétone, on obtient le composé indiqué dans le titre.

5'-Aminométhyl-4'-méthyl-4-éthylpsoralène.

En suivant le mode opératoire décrit ci-dessus
mais en partant de 7-hydroxy-4-éthylcoumarine au lieu de 7-
25 hydroxy-4-méthylcoumarine dans l'étape 1, on obtient le composé indiqué dans le titre.

En opérant comme indiqué ci-dessus, on peut obtenir en variant le choix des composés de départ d'autres 5'-amino(alkyle inférieur)-4',4-di(alkyle inférieur)-
30 psoralenes entrant dans le cadre de l'invention dans lesquels on peut faire varier un, deux ou la totalité des groupes alkyle inférieurs présents. L'expression "alkyle inférieur" utilisée dans le présent mémoire désigne des radicaux ou groupes à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 8
35 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, etc.

PHARMACOLOGIE

L'activité de biophotosensibilisation des composés de la présente invention a été déterminée par évaluation visuelle de la réponse érythémateuse conformément à une version modifiée de la méthode décrite par Pathak et Fitzpatrick dans *J. Invest. Dermatol.* 32, 509-518 (1959), intitulé "Bioassay of Natural and Synthetic Furocoumarins (Psoralens)". (Les psoralènes sont naturellement des isomères "linéaires" de la famille de la furocoumarine). Conformément à cette épreuve biologique de détermination du pouvoir photosensibilisant, on mesure visuellement la production d'érythème sur la peau de cobayes albinos et on attribue à la réponse une valeur définie selon une échelle de notation de 0, +, 1, 2, 3 et 4. La version modifiée utilisée implique de faire varier la durée entre l'administration du composé d'essai et l'exposition à la lumière ultraviolette, de manière à permettre la mesure des temps d'entrée en action et de décroissance de l'effet photosensibilisant induit.

20 PROTOCOLES

Administration topique : Chaque médicament est testé topiquement à une concentration de 1 % en solution éthanolique. Des sites d'essai de 1 cm² de peau chacun reçoivent un dixième de millilitre d'une solution d'essai choisie particulière 30 minutes avant l'exposition à une radiation ultraviolette "A" de 3 joules. Trois spécimens de chaque groupe de 15 cobayes sont testés avec chaque produit en vue d'obtenir une réponse moyenne appelée "intensité de réaction" que l'on détermine par observation et notation 24 heures et 48 heures après 30 l'administration.

Administration orale : Chaque médicament est testé oralement par administration d'une dose de 40 mg/kg de poids corporel à des groupes de 15 cobayes. La dose convenable pour chaque animal est introduite dans une capsule de gélatine qui est disposée dans l'arrière-gorge de l'animal. On facilite la déglutition en délivrant 3 ml d'eau à l'aide d'une seringue. Ces animaux sont privés de nourriture ou de boisson six jours

avant et après l'administration de chaque produit. L'exposition à des rayons ultraviolets "A" est effectuée à une dose de 4 joules/cm² à différents moments après l'administration, par exemple, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 et 240 minutes 5 après l'administration. Les lectures et les évaluations sont effectuées 48 heures après l'ingestion. Lorsqu'un produit particulier est exceptionnellement actif dans ce test, la dose par voie orale peut naturellement être divisée par deux ou autrement réduite.

10

Gradation : Les réponses s'échelonnent comme suit :

0 par de réponse : \pm faible érythème ; 1+ érythème ; 2+ érythème et léger oedème ; 3+ érythème et oedème intense ; et 4+ réaction vésiculo-bulleuse.

15

Les composés de l'invention déploient une activité érythémateuse topique comme on peut le constater tant après 24 qu'après 48 heures. Ils présentent une activité orale remarquable observée au bout de 48 heures, avec des maximums élevés, une entrée en action précoce et une rapide 20 décroissance de l'effet photosensibilisant. Le 5'-aminométhyl-4',4-diméthylpsoralène est particulièrement remarquable, retombant à une réponse nulle ou à un érythème seulement faible après 240 minutes, avec une entrée en action précoce et une réaction vésiculo-bulleuse après 20 minutes 25 seulement, le maximum étant maintenu pendant 120 minutes et la retombée au degré 3+ apparaissant à 180 minutes. Il est supérieur quant à son maximum d'effet photosensibilisant et à l'entrée en action jusqu'au maximum comparativement au 4'-aminométhyl-4,5',8-triméthylpsoralène, et il est supérieur à 30 tous les points de vue au méthoxsalène (8-méthoxypsoralène) utilisé comme substance témoin, qui ne présente en outre pas de décroissance rapide, son effet étant évalué à 2+ après 240 minutes. Son efficacité photosensibilisante est encore supérieure, à tous points de vue, à la demi-dose orale de 35 20 mg/kg. Au contraire, le 5'-aminométhyl-4'-méthylpsoralène (préparé par un procédé identique à partir de 7-hydroxy-coumarine) ne présente essentiellement aucune réponse photosensibilisante par voie orale, bien qu'il produise une

- réponse topique de 1+, 2+ après 24 heures et 48 heures. Les composés de l'invention n'ont pas de toxicité orale, aucun animal ne mourant à l'une quelconque des doses testées. Au contraire, le 4'-aminométhyl-4,5'-8-triméthylpsoralène 5 présente un haut degré de toxicité orale, et de très nombreux animaux qui reçoivent une dose de 40 mg/kg de ce composé meurent au cours de leur période d'observation ; la dose DL_{50} pour ce composé particulier se révèle être bien en dessous de cette dose.
- 10 Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre explicatif mais nullement limitatif, et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Un 5'-(aminoalkyle primaire)-4',4-dialkyl-psoralène à radicaux alkyle inférieurs.
2. Composé suivant la revendication 1, 5 caractérisé en ce qu'il est un 5'-aminométhyl-4',4-di(alkyle inférieur)-psoralène.
3. Le 5'-aminométhyl-4',4-diméthylpsoralène suivant la revendication 1.
4. Procédé de production d'un 5'-(aminoalkyle primaire)-4',4-di(alkyle inférieur)psoralène à radicaux alkyle inférieurs, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un 5'-imido(alkyle inférieur)-4',4-di(alkyle inférieur)psoralène à une hydrazinolyse pour produire le 5'-(aminoalkyle inférieur primaire)-4',4-di(alkyle inférieur)psoralène correspondant. 10
5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le composé de départ est un 5'-imidométhyl-4',4-di(alkyle inférieur)psoralène et le produit est un 5'-aminométhyl-4',4-di(alkyle inférieur)psoralène. 15
6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le composé de départ est le 5'-phtalimidométhyl-4',4-diméthylpsoralène et le produit est le 5'-aminométhyl-4',4-diméthylpsoralène. 20
7. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée pour produire un effet de sensibilisation photochimique sur la peau d'un mammifère, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant la revendication 1 et un support ou véhicule pharmaceutique convenable. 25
8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que le composé est un 5'-aminométhyl-4',4-di(alkyle inférieur)psoralène. 30
9. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que le composé est le 5'-aminométhyl-4',4-diméthylpsoralène.