



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 672 783 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 13/605  
A 61 K 31/015  
A 61 K 7/00

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

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 53/86

㉓ Titulaire(s):  
Centre International de Recherches  
Dermatologiques C.I.R.D., Valbonne (FR)

㉒ Date de dépôt: 09.01.1986

㉑ Priorité(s): 10.01.1985 LU 85726

㉒ Inventeur(s):  
Maignan, Jean, Tremblay-les-Gonnesse (FR)  
Shroot, Braham, Antibes (FR)  
Restle, Serge, Aulnay-sous-Bois (FR)

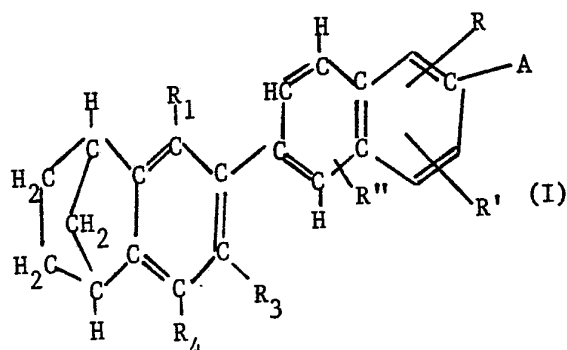
㉔ Brevet délivré le: 29.12.1989

㉕ Fascicule du brevet  
publié le: 29.12.1989

㉔ Mandataire:  
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Dérivés naphthaléniques du benzonorbornène, leur procédé de préparation et compositions médicamenteuse et cosmétique les contenant.

⑤⑦ On décrit un composé de formule

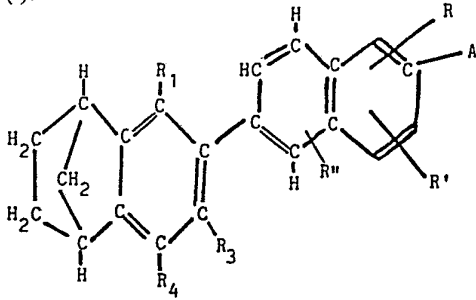


formule dans laquelle la signification des symboles est donnée à la revendication 1.

On décrit également un procédé de préparation des composés de formule (I) et des compositions médicamenteuse et cosmétique les contenant.

## REVENDEICATIONS

1. Composé dérivé du benzonorbornène correspondant à la formule (I):



et les sels correspondants, formule dans laquelle:

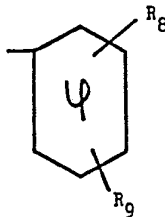
—  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle  $C_1-C_8$ , un radical alcoxy  $C_1-C_8$ , un radical acyloxy  $C_1-C_8$  ou un radical hydroxy;

—  $R$ ,  $R'$  et  $R''$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, soit l'une des significations ci-dessus données pour  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , soit un atome d'halogène ou un radical amino primaire, secondaire ou tertiaire;

—  $A$  représente  $H$ ,  $OH$ , un radical alkyle  $C_1-C_6$ , un radical alcoxy  $C_1-C_6$ , un radical mono- ou polyhydroxyalkyle en  $C_2-C_6$ , un groupement  $CH_2OR_5$ , dans lequel  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  $C_1-C_6$ , un groupement  $COR_6$  dans lequel  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy  $C_1-C_6$ , aryloxy, benzyloxy, un reste de sucre, un radical amino substitué ou non, alkyle  $C_1-C_6$  ou encore un radical hydroxyle.

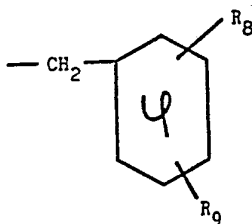
2. Composé selon la revendication 1, dans lequel  $A$  représente un groupement  $COR_6$  et  $R_6$  représente un radical alcoxy  $C_1-C_6$ , caractérisé par le fait que  $R_6$  est un radical  $OR_7$ ,  $R_7$  étant choisi dans le groupe formé par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, hexyle ou par un radical alkyle  $C_2-C_6$  substitué par un ou plusieurs hydroxyles.

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel  $A$  est un groupement  $COR_6$  et  $R_6$  est un aryloxy, caractérisé par le fait que le radical aryle de  $R_6$  correspond à la formule (II):



formule dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle  $C_1-C_4$ , un hydroxyle, un atome d'halogène, un groupe carboxyle ou un groupe trifluorométhyle.

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel  $A$  est un groupement  $COR_6$  et  $R_6$  est un benzyloxy, caractérisé par le fait que le radical benzyle de  $R_6$  correspond à la formule (III):

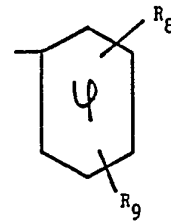


formule dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle  $C_1-C_4$ , un hydr-

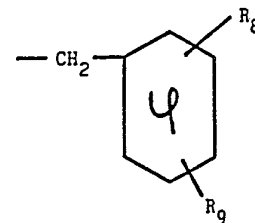
oxyde, un atome d'halogène, un groupe carboxyle ou un groupe trifluorométhyle.

5. Composé selon la revendication 1, dans lequel  $A$  est un groupement  $COR_6$  et  $R_6$  est un reste de sucre, caractérisé par le fait que  $COR_6$  provient d'un ester de glucose, d'un ester de mannitol ou d'un ester d'érythritol.

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel  $A$  est un groupement  $COR_6$  et  $R_6$  est un amino de formule  $NR_{10}R_{11}$ , caractérisé par le fait que  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle  $C_1-C_6$ , linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyles, ou encore peuvent former un hétérocycle substitué ou non, l'un des deux radicaux  $R_{10}$  ou  $R_{11}$  pouvant être également, lorsque l'autre est un atome d'hydrogène, un radical aryle de formule (II):

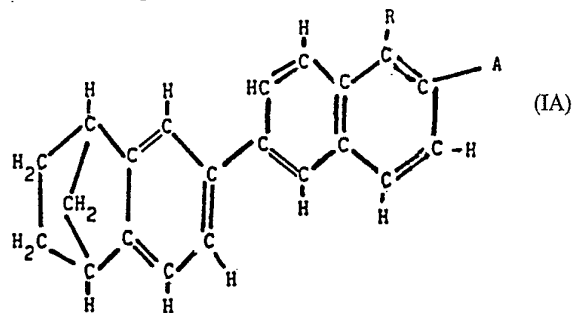


ou un radical benzyle de formule (III):



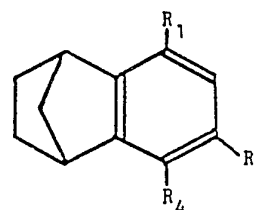
$R_8$  et  $R_9$  ayant les significations indiquées à la revendication 1, l'atome d'hydrogène de formule  $NR_{10}R_{11}$  correspondant également à la fonction amine d'un aminoacide ou encore à la fonction amine d'une glucosamine.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule générale:



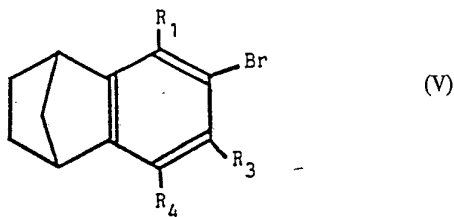
formule dans laquelle  $R$  représente un radical alkyle  $C_1-C_8$  et  $A$  représente un groupement  $COR_6$  dans lequel  $R_6$  est un radical alcoxy  $C_1-C_6$ , aryloxy, benzyloxy, un reste de sucre, un radical amino substitué ou non, un radical hydroxyle, et les sels correspondants.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé par le fait que l'on fait réagir un benzonorbornène de formule (IV):

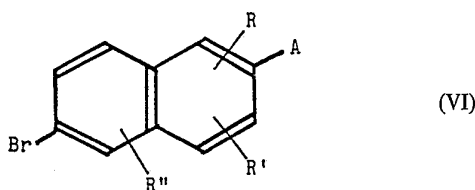


où  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations indiquées à la revendication 1

avec du N-bromosuccinimide dans un mélange eau/acide sulfurique, pour obtenir le bromo-2-benzonorbornène de formule (V):



où  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations indiquées à la revendication 1, que l'on prépare ensuite l'organomagnésien du composé de formule (V), que l'on fait agir, sur l'organomagnésien ainsi obtenu, du chlorure de zinc pour obtenir l'organozincique correspondant, que l'on fait réagir avec un composé de formule (VI):



où A, R, R' et R'' ont les significations indiquées à la revendication 1, en présence d'un catalyseur au palladium ou au nickel pour obtenir le composé de formule (I).

9. Composition médicamenteuse, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle est destinée au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation et des affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, des acnés, de l'ichtyose et des états ichtyosiformes, de la maladie de Darier, des kératodermies plamo-plantaire, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, de toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, du lichen et du psoriasis, au traitement de certaines affections rhumatismales telles que le rhumatisme psoriasique, ou au traitement de l'atopie cutanée ou respiratoire.

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

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

13. Composition selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme administrable par voie topique, notamment sous forme d'onguent, de gel, de crème, de pommade, de poudre, de teinture, de solution, de suspension, d'émulsion, de lotion, de spray, de timbre et de tampon imbibé.

14. Composition selon la revendication 13, présentée sous forme de solution, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,001 à 0,3% en poids de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7.

15. Composition selon la revendication 13, présentée sous forme de crème, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,002 à 0,5% en poids de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7.

16. Composition selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme utilisable par voie entérale.

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

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait qu'elle contient, par millilitre de solution ou de suspension, de 0,01 à 1 mg de composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7.

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

20. Composition selon l'une des revendications 9 à 19, caractérisée par le fait qu'elle contient des composés pharmacodynamiquement actifs éventuellement mélangés à des additifs inertes.

21. Composition selon la revendication 20, caractérisée par le fait que la composition contient des composés pris dans le groupe comprenant les antibiotiques, les agents antiséborrhéiques, les anti-inflammatoires, les caroténoïdes, les agents antipsoriasisiques, les agents conservateurs, les stabilisants, les émulsionnants, et les antioxydants.

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

23. Composition selon la revendication 22, caractérisée par le fait que le(s) composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est (sont) présent(s) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2% en poids et, de préférence, entre 0,01 et 1%.

24. Composition selon la revendication 22 ou 23, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon ou de shampooing.

25. Composition selon l'une des revendications 22 à 24, caractérisée par le fait qu'elle contient des composés cosmétiquement actifs éventuellement mélangés à des additifs inertes.

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée par le fait que la composition contient des composés pris dans le groupe comprenant les agents hydratants, les agents favorisant la repousse des cheveux, les agents de sapidité, les agents conservateurs, les stabilisants, les régulateurs d'humidité, les régulateurs de pH, les modificateurs de pression osmotique, les émulsionnants, les filtres et les antioxydants.

27. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 22 à 26 en hygiène corporelle et capillaire.

28. Utilisation d'une composition en hygiène corporelle selon la revendication 27 dans le traitement des peaux à tendance acnéique, des séborrhées, dans la protection contre les effets néfastes du soleil et pour le traitement des peaux physiologiquement sèches.

29. Utilisation d'une composition en hygiène capillaire selon la revendication 27 dans le traitement de la chute des cheveux et pour la repousse des cheveux.

## DESCRIPTION

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

En outre, ces produits peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire.

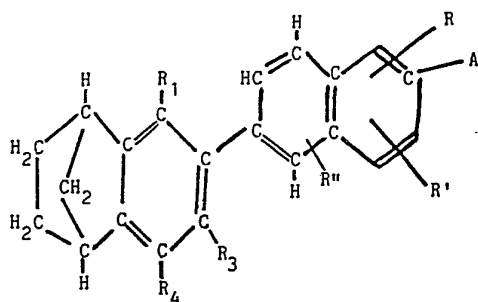
L'action thérapeutique de la vitamine A sous sa forme acide, aldéhyde ou alcool est bien connue en dermatologie [voir à cet égard la publication «Experientia», volume 34, pages 1105-1119 (1978)]; cette action dans le traitement des proliférations cutanées, de l'acné, du psoriasis et des affections analogues sera désignée ci-après par l'expression «action de type différencielle». On a constaté que des produits ayant une structure analogue à la vitamine A présentaient

également une action de type différenique, mais que l'effet secondaire d'hypervitaminose toxique pouvait, pour certains composés, être multiplié par un facteur plus petit que le facteur multiplicatif de l'effet différenique recherché (voir à cet égard «Eur. J. Med. Chem. — Chimica Therapeutica», janvier-février 1980, 15, N° 1, pages 9-15); ainsi, les demandes de brevet français 2 422 620 et 2 529 458 décrivent de nouveaux dérivés du stilbène et du méthylstyrylnaphtalène comportant, sur le noyau où est greffée une chaîne substitutive insaturée, un certain nombre de groupes méthyle, car il ressortait des études effectuées que la multiplication des groupes méthyle semblait améliorer l'effet thérapeutique (voir la publication «Eur. J. Med. Chem.» précitée).

Le benzonorbornène et certains de ses dérivés étaient déjà connus [voir à cet égard «J. Org. Chem.», 32, pages 893-901 (1967), et «J. Am. Chem. Soc.», 87:21, pages 4794-4804 (1965)], mais jamais il n'avait été mis en évidence que ces dérivés du benzonorbornène pouvaient avoir une action de type différenique. Il a ensuite été indiqué que certains dérivés du norbornène avaient également ce type d'activité (voir à cet égard la publication «J. Med. Chem.», 1980, 23, pages 1013-1022, et 1981, 24, pages 1214-1223). Cependant, dans la recherche de l'amélioration de l'efficacité thérapeutique, l'homme de métier, sachant qu'il fallait augmenter les substitutions méthyle sur ce noyau, était amené à s'écarter des dérivés du benzonorbornène. Or, il s'est avéré, selon l'invention, que, de façon surprenante, certains dérivés du benzonorbornène possèdent une action de type différenique particulièrement intéressante. De plus, les composés selon l'invention, du fait de leur structure, présentent une bonne stabilité à la lumière et à l'oxygène.

Au vu de leur structure chimique et de leur activité biologique sont désignés sous le nom de «naphtodifférenines» les dérivés naphtaléniques du benzonorbornène selon l'invention.

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



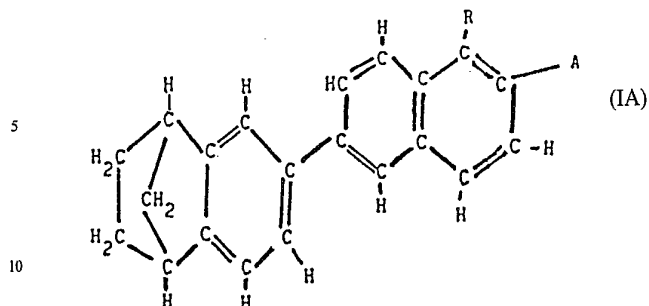
formule dans laquelle:

— R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un radical alcoxy C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un radical acyloxy C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ou un radical hydroxy;

— R, R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, soit l'une des significations ci-dessus données pour R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, soit un atome d'halogène ou un radical amino primaire, secondaire ou tertiaire;

— A représente H, OH, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical alcoxy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un groupement CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un groupement COR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aryloxy, benzyloxy, un reste de sucre, un radical amino substitué ou non, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou encore un radical hydroxyle; et les sels correspondants.

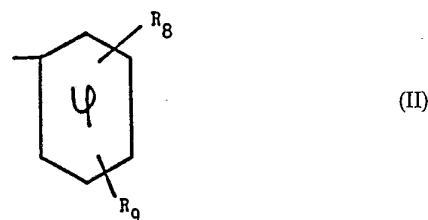
Un sous-ensemble particulièrement intéressant dans les composés chimiques correspondant à la formule (I) est constitué par les composés répondant à la formule (IA) ci-après:



formule dans laquelle R est un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et A est un groupement COR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aryloxy, benzyloxy, un reste de sucre, un radical amino substitué ou non, ou un radical hydroxyle et les sels correspondants.

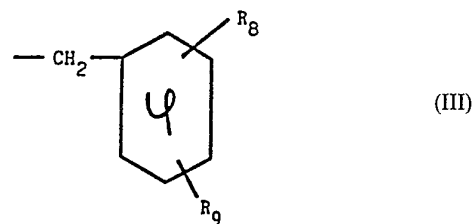
Lorsque A représente un groupement COR<sub>6</sub> et que R<sub>6</sub> représente un radical alcoxy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, on préfère que R<sub>6</sub> soit un radical OR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant choisi dans le groupe formé par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, hexyle ou par un radical alkyle C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> substitué par un ou plusieurs hydroxyle et, notamment, l'hydroxy-2 éthyle, l'hydroxy-2 propyle ou les isomères du dihydroxypropyle, comme le dihydroxy-2,3 propyle, le (dihydroxy-1,3) propyle-2 ou le reste du pentaérythritol.

Lorsque A est un groupement COR<sub>6</sub> et que R<sub>6</sub> est un aryloxy, le radical aryle de R<sub>6</sub> peut avantageusement correspondre à la formule (II):



formule dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un hydroxyle, un atome d'halogène, un groupe carboxyle ou un groupe trifluorométhyle.

Lorsque A est un groupement COR<sub>6</sub> et que R<sub>6</sub> est un benzyloxy, le radical benzyle de R<sub>6</sub> peut avantageusement correspondre à la formule (III):

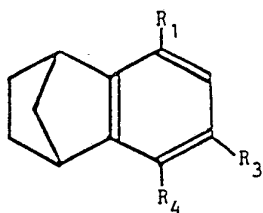


formule dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (II).

Lorsque A est un groupement COR<sub>6</sub> et que R<sub>6</sub> est un reste de sucre, COR<sub>6</sub> provient avantageusement d'un ester de glucose, d'un ester de mannitol ou d'un ester d'érythritol.

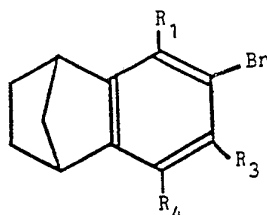
Lorsque A est un groupement COR<sub>6</sub> et que R<sub>6</sub> représente un amino de formule NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> peuvent avantageusement représenter, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs hydroxyles, ou encore peuvent former un hétérocycle substitué ou non, l'un des deux radicaux R<sub>10</sub> ou R<sub>11</sub> pouvant être également, lorsque l'autre est un atome d'hydrogène, un radical aryle de formule (II) ou un radical benzyle de formule (III), formules dans lesquelles R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ont les significations indiquées ci-dessus. Enfin, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> peut correspondre à la fonction amine d'un amino-acide ou encore à la fonction amine d'une glucosamine.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des nouveaux composés de formule (I), caractérisé par le fait que l'on fait réagir un benzonorbornène de formule (IV):



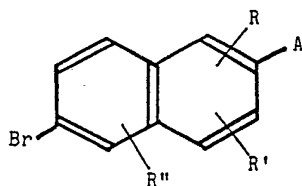
(IV)

où R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations précédemment indiquées avec le N-bromosuccinimide dans un mélange eau/acide sulfurique, pour obtenir le bromo-2 benzonorbornène de formule (V):



(V)

les significations des radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant celles qui ont été données précédemment, que l'on prépare ensuite l'organomagnésien du composé de formule (V), que l'on fait agir, sur l'organomagnésien ainsi obtenu, du chlorure de zinc pour obtenir l'organozincique correspondant, que l'on fait réagir avec un composé de formule (VI):



(VI)

où A, R, R' et R'' ont les significations indiquées précédemment en présence d'un catalyseur au palladium ou au nickel pour obtenir le composé de formule (I).

Il est précisé que la synthèse des composés de formule (IV), qui constitue la première étape du procédé de préparation selon l'invention, a déjà été décrite, pour le cas où R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, dans la demande de brevet luxembourgeois N° 85531 déposée le 5 septembre 1984 et, pour le cas où R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> sont différents de l'hydrogène, dans la demande de brevet luxembourgeois N° 85700 déposée le 20 décembre 1984.

Il est précisé également que la première réaction effectuée dans la deuxième étape du procédé ci-dessus défini est une synthèse surprenante.

Selon l'invention, on a constaté que les composés de formule (I) ont une action de type différenciatrice et 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 composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques, notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes ou polymorphes, les acnés séniles, solaires, les acnés médicamenteuses ou professionnelles, les formes étendues et/ou sévères de psoriasis et les autres troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses et les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmo-plantaire, les leucoplasies et états leucoplasiformes, le lichen plan, ainsi que toutes les proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues; ils sont également actifs contre certaines affections rhumatismales, notamment le rhumatisme psoriasique. Ils trouvent aussi une application dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire. En conséquence, l'invention porte également sur des compositions médicamenteuses contenant les composés de formule (I).

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

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

Lorsque les composés selon l'invention sont utilisés par administration topique, ils se présentent avantageusement sous forme d'onguent, de pommade, de teinture, de crème, d'émulsion, de solution, de lotion, de spray, de gel, de suspension, de poudre, de timbre ou de tampon imbibé. Les composés selon l'invention sont mélangés à des supports inertes non toxiques, généralement liquides ou pâteux, appropriés au traitement par voie topique. On peut avantageusement utiliser des solutions à environ 0,001-0,3% en poids de substance(s) active(s), ou des crèmes à environ 0,002-0,5% de substance(s) active(s).

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

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

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

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

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire, et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, pour lutter contre la chute des cheveux, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, pour la protection contre les effets néfastes du soleil ou pour traiter les 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) ou un de ses sels, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon ou de shampooing.

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

Les compositions selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment: des agents hydratants comme la thiamorpholine et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxelone; des agents antiacnéiques comme le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques, comme l'érythromycine, la néomycine et ses esters, les tétracyclines ou les polyméthylènes-4,5 isothiazolinones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le «Minoxidil» (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxyde (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1) et le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolidinedione-2,4); des agents anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène; des agents antipsoriasiques, tels que l'anthraline et ses dérivés, les acides eicosatétra-ynoïque-5,8,11,14 et -triynoïque-5,8,11, leurs sels et leurs amides.

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

Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va en décrire maintenant plusieurs exemples de réalisation.

Dans les exemples A et B qui suivent, on a donné le détail de la préparation de deux composés de formule (V).

#### Exemple A

Préparation du bromo-2 benzonorbornène (composé de formule (V) dans lequel  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ )

A un mélange de 5 g de benzonorbornène agité dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique et porté à une température comprise entre 50 et 55° C, on ajoute, par petites fractions, en environ deux heures, 10 g de N-bromosuccinimide. L'évolution de la réaction est suivie en chromatographie en phase vapeur. Lorsque le benzonorbornène est totalement transformé, le mélange réactionnel est extrait, à la température ordinaire, au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium jusqu'à pH neutre des eaux de lavage, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. On obtient 7 g de bromo-2 benzonorbornène brut, qui est purifié par distillation sous pression réduite. On obtient, après distillation, 4 g de produit pur. Ce produit est un liquide jaune clair, dont le point d'ébullition est de 70-75° C sous une pression d'environ  $2,65 \cdot 10^{-5}$  bar. Son spectre <sup>1</sup>H en résonance magnétique nucléaire correspond à la structure bromo-2 benzonorbornène.

#### Exemple B

Préparation du bromo-2 éthyl-3 benzonorbornène (composé de formule (V) dans lequel  $R_1 = R_4 = H$  et  $R_3 = C_2H_5$ )

De la même façon qu'à l'exemple A, on traite 8 g d'éthyl-2 benzonorbornène dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 40 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique par 15 g de N-bromosuccinimide, à une température comprise entre 50 et 55° C.

Lorsque tout le produit de départ est transformé, après extraction du milieu réactionnel, la phase organique est lavée au bicarbonate de potassium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. On obtient 8 g d'un produit brut, qui est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Après évaporation des phases d'élu-tion, on obtient 4 g de bromo-2 éthyl-3 benzonorbornène. C'est un liquide dont la pureté et la structure sont vérifiées par chromatographie en phase vapeur et par le spectre <sup>1</sup>H de résonance magnétique nucléaire.

#### Exemple 1:

Préparation du [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2

On prépare une solution de 4 g de bromo-2 benzonorbornène (0,018 mole) dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre (THF). A cette solution agitée sous atmosphère d'argon, on ajoute, à la température ordinaire, un cristal d'iode et 0,650 g de magnésium (0,027 mole). La formation de l'organomagnésien est amorcée en chauffant localement le mélange réactionnel. Ensuite, ce dernier est porté au reflux du THF.

La transformation du bromo-2 benzonorbornène est suivie en chromatographie en phase vapeur. Après deux heures de chauffage, la totalité du bromo-2 benzonorbornène est transformée en magnésien correspondant.

A la température ordinaire, on ajoute alors 2,45 g de chlorure de zinc anhydre (0,018 mole). La réaction est exothermique. La température s'élève jusqu'à 50° C et un précipité blanc-gris se forme. On maintient l'agitation pendant une heure.

Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0° C, température à laquelle on ajoute directement 2,40 g de bromo-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2 (0,009 mole) et 100 mg d'un catalyseur au chlorure de nickel et diphénylphosphonoéthane. Le milieu réactionnel est dilué en introduisant 40 cm<sup>3</sup> de THF supplémentaire et abandonné pendant une nuit sous agitation.

Le mélange est alors hydrolysé, puis extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. Les phases d'extraction sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le produit attendu brut est cristallisé dans l'acétonitrile. On obtient ainsi 2 g de [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2. Le spectre <sup>1</sup>H de résonance magnétique nucléaire correspond à la structure attendue. C'est un solide blanc, dont le point de fusion est de 107° C.

#### Exemple 2:

Préparation de l'[(éthyl-3 méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2

Les conditions opératoires utilisées sont les mêmes que celles de l'exemple 1.

Le bromo-2 éthyl-3 benzonorbornène (3,7 g; 0,015 mole) est traité par 0,6 g de magnésium. L'organomagnésien est alors transformé en zincique correspondant par ajout de 2,5 g de chlorure de zinc anhydre. Lorsque l'échange est total, on ajoute alors 2,4 g de bromo-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2 (0,009 mole), ainsi que 0,10 g de catalyseur au chlorure de nickel et diphénylphosphonoéthane.

A la fin de la réaction, le mélange est hydrolysé, puis extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée jusqu'à pH neutre des eaux de lavage, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le produit brut obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

On obtient 1,8 g d'[(éthyl-3 méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2 sous forme de cristaux blancs fondant à 116-118° C.

La structure attendue est confirmée par un spectre <sup>1</sup>H de résonance magnétique nucléaire.

#### Exemple 3:

Préparation de l'acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylique-2

On prépare une suspension de 1 g d'ester préparé suivant l'exemple 1 dans 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 25 cm<sup>3</sup> de potasse 6N. Cette suspension agitée est portée à une température comprise entre 50 et 60° C. Au bout de trois heures, on obtient une solution homogène. A ce stade, on vérifie par chromatographie sur couche mince que tout le produit de départ est transformé. Le mélange réactionnel est alors versé dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau et acidifié par ajout d'acide chlorhydrique.

que 5N. L'acide attendu précipite sous la forme d'un solide blanc. Il est essoré, séché et analysé. On obtient 0,9 g d'acide [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylique-2. Ce sont des cristaux blancs ayant un point de fusion de 261°C.

Le spectre de masse  $m/e = 314$  et les spectres  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de résonance magnétique nucléaire sont en accord avec la structure.

#### Exemple 4 :

Préparation de l'acide [(éthyl-3 méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylique-2

De la même façon qu'à l'exemple 3, on traite 1 g d'[(éthyl-3 méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxylate de méthyle-2 préparé suivant l'exemple 2 par un excès de potasse. Lorsque tout l'ester est transformé en son sel de potassium, le mélange est dilué par 200 cm<sup>3</sup> d'eau et acidifié jusqu'à pH  $\approx 1,5$ .

L'acide attendu précipite; il est essoré et séché.

On obtient 0,85 g de cristaux blancs, dont le point de fusion est de 258°C. Le spectre de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ -250 MHz) confirme la structure attendue.

L'analyse élémentaire du produit obtenu donne les résultats suivants:

Analyse pour C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>:

Calculé: C 84,17 H 6,47 O 9,34%

Trouvé: C 84,21 H 6,49 O 9,29%

#### Exemple 5 :

Préparation du N-éthyl [(méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8) naphthyl-2]-6 naphthalénecarboxamide-2

A une suspension de 3,7 g (0,012 mole) d'acide décrit dans l'exemple 3 dans environ 75 cm<sup>3</sup> de diéthoxyde anhydre, on ajoute, goutte à goutte, 2,5 cm<sup>3</sup> de dicyclohexylamine. L'acide passe en solution et, après 10 min, on voit apparaître un précipité blanc, qui est filtré, lavé à l'éther et séché.

On dissout, sous azote, 5 g (0,01 mole) de ce sel dans environ 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre et on ajoute, goutte à goutte, 0,75 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après vérification de la transformation totale de l'acide en chlorure correspondant, on verse cette solution sur 25 cm<sup>3</sup> d'éthylamine aqueuse (40%). Après 30 min, la phase organique est décantée, lavée avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On récupère 2,6 g du produit attendu. On recristallise dans l'acétonitrile. Le spectre de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ -250 MHz) correspond à la structure attendue.

Le point de fusion est égal à 149-150°C.

L'analyse élémentaire du produit obtenu donne les résultats suivants:

Analyse pour C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO:

Calculé: C 84,42 H 6,78 N 4,10 O 4,68%

Trouvé: C 84,28 H 6,78 N 4,02 O 4,90%

#### Exemple 6 :

On prépare la composition suivante:

Composé de l'exemple 3	0,010 g
Glycérine	0,200 g
Saccharose	0,050 g
Polyéthylèneglycol (poids moléculaire moyen: 400)	0,050 g
Eau purifiée q.s.p.	0,400 g

On obtient ainsi une suspension que l'on conditionne dans une capsule de 0,4 g composée de gélatine, de glycérine, de dioxyde de

titane et d'eau. Cette préparation est administrée deux fois par jour; on obtient de bons résultats dans un délai de 1 à 3 mois suivant le cas de lichen plan traité.

#### Exemple 7 :

On prépare la composition suivante:

Composé de l'exemple 3	0,002 g
Amidon	0,113 g
Phosphate bicalcique	0,020 g
Silice	0,020 g
Lactose	0,030 g
Talc	0,010 g
Stéarate de magnésium	0,005 g

On obtient ainsi un comprimé de 0,2 g. Ce comprimé est à prendre deux fois par jour pour le traitement du psoriasis, et on constate une amélioration significative au bout de trois mois.

#### Exemple 8 :

On prépare la composition suivante:

Composé de l'exemple 5	0,002 g
Glycérine	0,500 g
Sorbitol (à 70%)	0,500 g
Saccharinate de sodium	0,010 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
Arôme q.s.	
Eau purifiée q.s.p.	5,000 ml

On obtient ainsi une suspension buvable que l'on conditionne en ampoules de 5 ml. Cette suspension buvable est utilisée pour le traitement des kératodermies palmo-plantaires en une à trois ingestions par jour; on obtient une amélioration significative au bout de 1 à 3 mois.

#### Exemple 9 :

On prépare la composition suivante:

Composé de l'exemple 5	0,100 g
Alcool cétylique	3,000 g
Alcool stéarylique	3,400 g
Alcool cétylique oxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène	0,630 g
Alcool stéarylique oxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène	1,470 g
Monostéarate de glycérol	2,000 g
Huile de vaseline	15,000 g
Glycérine	10,000 g
Conservateurs q.s.	
Eau distillée q.s.p.	100,000 g

On obtient ainsi une suspension non ionique constituant une crème huile-dans-eau. Cette crème est utilisée pour le traitement topique de l'ichtyose et appliquée une à quatre fois par jour; on obtient de bons résultats dans un délai de deux à trois mois.

#### Exemple 10 :

On prépare la composition suivante:

Composé de l'exemple 3	0,010 g
Hydroxypropylcellulose vendue sous la dénomination «Klucel HF» par la société Hercules	2,000 g
Eau/éthanol (50/50) q.s.p.	100,000 g

On obtient ainsi un gel qui est utilisé pour le traitement de l'acné et de la séborrhée et appliqué une à quatre fois par jour; on obtient de bons résultats dans un délai de un à trois mois suivant les cas.