

Brevet N° **86351**  
 du 12 mars 1986  
 Titre délivré : **11 NOV. 1987**



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

Société Anonyme dite: L'OREAL, 14 rue Royale, F-75008 Paris, (1)  
 représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, (2)  
 Luxembourg, agissant en qualité de mandataire  
 dépose(nt) ce douze mars mil neuf cent quatre-vingt-six (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 :  
 Composés benzopyranyl et benzothiopyranyl benzoïques, leur (4)  
 procédé de préparation et leur utilisation en cosmétique et en  
 médecine humaine et vétérinaire

2. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_  
 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 douze mars mil neuf cent quatre-vingt-six

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont)  
 MAIGNAN Jean, 8, rue Halevy, F-93290 Tremblay Les Gonesse; LANG Gérard,  
 44, Avenue Lacour, F-95210 Saint-Gratien; MALLE Gérard, 18 Grande Rue,  
 F-77580 Villiers sur Morin; RESTLE Serge, 140 rue Anatole France, F-93600  
 Aulnay sous Bois; SHROOT Braham, Villa 35 - Hameaux de Val-Bosquet, F-06600  
 Antibes

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(é lisent) 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 :  
 12.03.1986

à 15,00 heures



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

MEMOIRE DESCRIPTIF  
DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION  
AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

---

Société Anonyme dite: L'OREAL  
14, rue Royale  
F-75008 Paris

---

Composés benzopyranyl et benzothiopyranyl  
benzoïques, leur procédé de préparation et  
leur utilisation en cosmétique et en médecine  
humaine et vétérinaire.

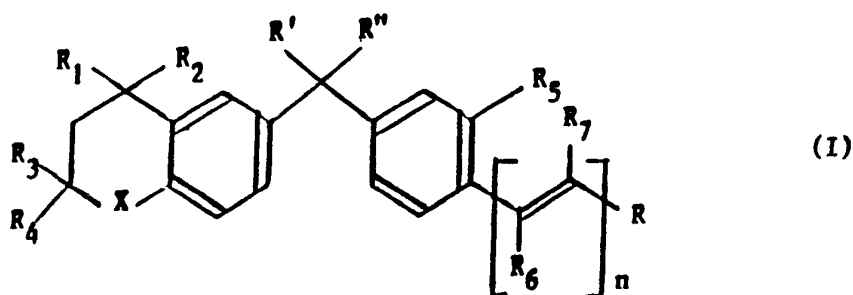
---

La présente invention a pour objet de nouveaux composés benzopyrannyl et benzothiopyrannyl aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine ou vétérinaire et en cosmétique.

Ces nouveaux composés 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 les maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, ainsi qu'une activité antitumorale. En outre, ces dérivés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis rhumatoïde. Ils possèdent par ailleurs une bonne activité bactéricide sur les germes impliqués dans l'acné.

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

Les composés benzopyrannyl et benzothiopyrannyl aromatiques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

X représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-$  ou  $-S-$   
 $\downarrow$                      $\downarrow \downarrow$   
 0                    0 0

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical  $NH_2$ ,

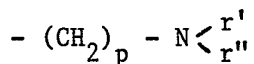
R'' représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou R' et R'' pris ensemble forment un radical OXO (=O), méthano(=CH<sub>2</sub>) ou hydroxyimino (=N-OH),

R représente  $-CH_2OH$  ou le radical  $-COR_8$ ;

R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, le radical  $-OR_9$  ou  $-N \begin{matrix} r' \\ r'' \end{matrix}$

R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), ou un reste d'un sucre ou encore le radical:



p étant 1, 2 ou 3

r' et r'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, ou un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment un hétérocycle,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou lorsque n = 1, R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub>, pris ensemble, peuvent former avec le noyau benzénique un cycle naphthalénique (R<sub>5</sub>-R<sub>7</sub>==CH=CH-), et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères géométriques et optiques.

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

Par radical monohydroxyalkyle, on doit entendre un radical ayant de 2 à 6 atomes de carbone, notamment un radical hydroxy-2-éthyle, hydroxy-2-propyle, ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux dihydroxy-2,3-propyle, dihydroxy-1,3 propyle ou le reste du pentaérythritol.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un radical alkyle inférieur, -CF<sub>3</sub> ou -COOH.

Par reste d'acide aminé on doit entendre un reste dérivant par exemple de l' $\alpha$  ou  $\beta$  -alanine ou de la méthionine.

Par reste d'un sucre on doit entendre un reste dérivant par exemple du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

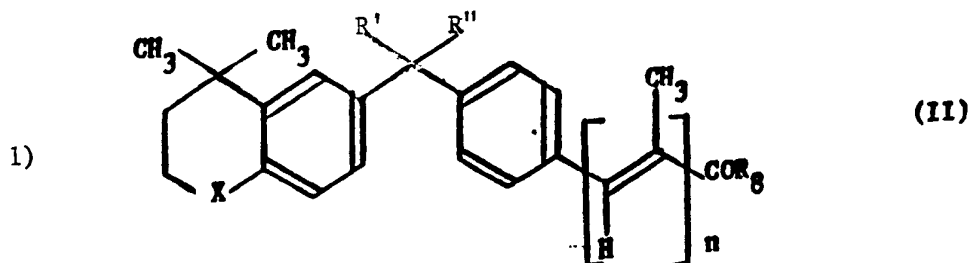
Par reste d'un sucre aminé, on doit entendre un reste dérivant par exemple de glucosamine, de galactosamine ou de mannosamine.

Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

Quand 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 encore de zinc, 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 chlorhydrate, de bromhydrate ou de citrate lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

Les composés préférés selon l'invention répondent aux formules (II) et (III) suivantes:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

X est -O- ou -S-

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un radical hydroxyle et, R'' représente un atome d'hydrogène

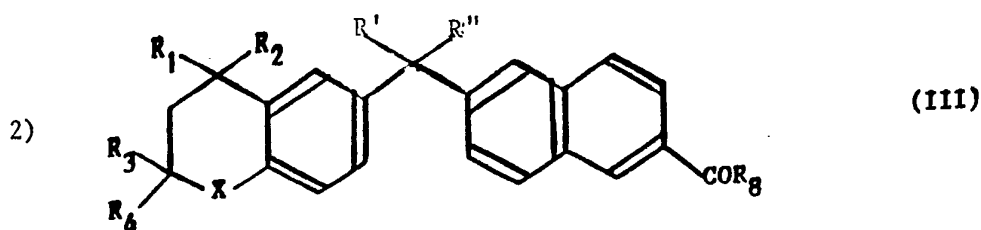
et R<sub>8</sub> représente -OR<sub>9</sub> ou -N  $\begin{matrix} r' \\ \swarrow \\ r'' \end{matrix}$

R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

r' représentant un atome d'hydrogène,

et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle.

Les composés particulièrement préférés de formule (II) ci-dessus sont ceux dans lesquels n=1,



dans laquelle:

X représente -O- ou -S-

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un radical hydroxyle et R'' représente un atome d'hydrogène,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques, représentent (i) un radical méthyle et dans ce cas R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène ou (ii) un atome d'hydrogène, et dans ce cas R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un radical méthyle,

R<sub>8</sub> représente -OR<sub>9</sub> ou -N  $\begin{matrix} r' \\ \swarrow \\ r'' \end{matrix}$

$R_9$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,  
 $r'$  représentant un atome d'hydrogène,  
et  $r''$  représentant un radical alkyle inférieur ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle.

Les composés particulièrement préférés de formule (III) ci-dessus sont ceux dans lesquels  $R_1$  et  $R_2$ , identiques, représentent un radical méthyle et  $R_3$  et  $R_4$  représentent un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus on peut notamment citer les suivants:

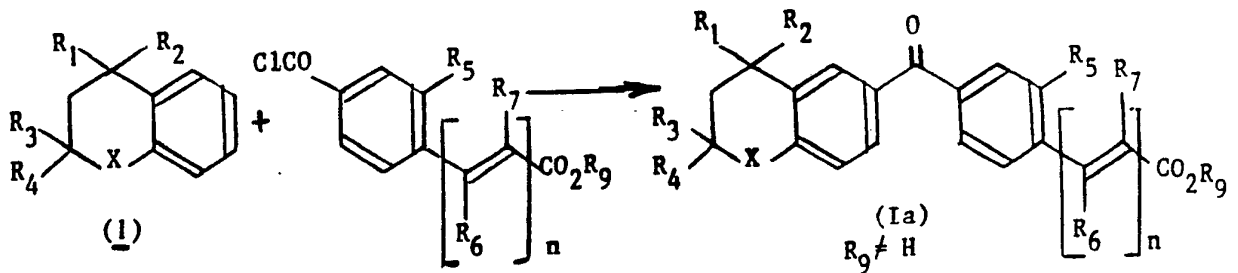
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzamide,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- le (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- l'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- le trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4  $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle,
- l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4  $\alpha$  méthyl cinnamique,
- le N-éthyl trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4  $\alpha$  méthyl cinnamide,

- le trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl]-4  $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle,
- l'acide trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl]-4  $\alpha$  méthyl cinnamique,
- l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4  $\alpha$  méthyl cinnamique, et
- l'acide [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2.

Les composés particulièrement préférés ci-dessus sont les suivants :

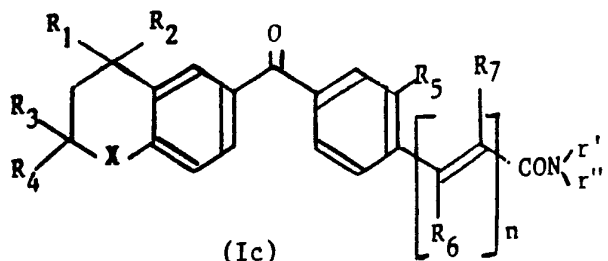
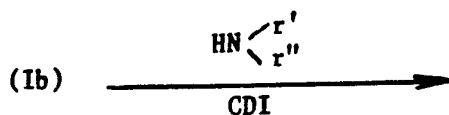
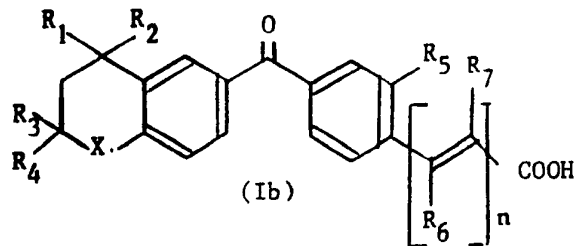
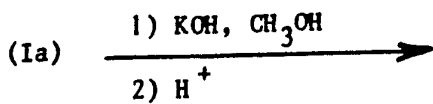
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2, et
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 et leurs esters et amides.

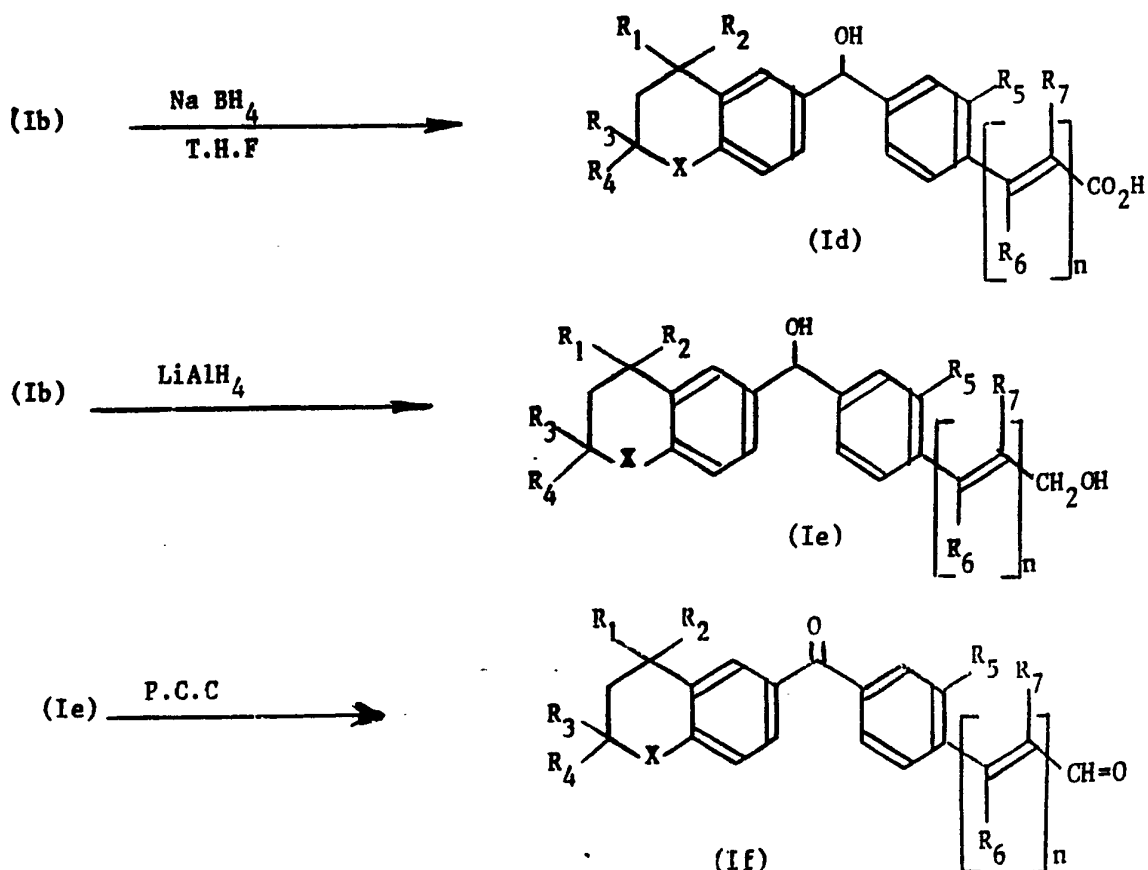
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) selon le schéma réactionnel suivant:



(2)  $n = 0$

(3)  $n = 1$  et  $R_5-R_7 = -CH=CH-$





Le chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (2) est obtenu au départ d'un paraformyl benzoate d'alkyle qui est oxydé en acide correspondant à l'aide d'un réactif de Jones puis transformé en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle selon la méthode classique de préparation des chlorures d'acides.

Le chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (3) est obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 résultant d'une réaction de monosaponification du naphthalène dicarboxylate d'alkyle-2,6 (produit commercial).

Les dérivés substitués du chromane et du thiochromane notamment les dérivés diméthyl-2,2 (composé de formule (1) avec X=-O- ou -S-, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H et R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=-CH<sub>3</sub>) et diméthyl-4,4 (composé de formule (1) avec X=-O- ou -S-, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=-CH<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H) sont préparés par la méthode décrite dans J. Med. Chem (1984) 27, 1516-1531.

La réaction de condensation du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (2) ou du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (3) sur le chromane ou thiochromane éventuellement substitué(s) (1) est effectuée dans les conditions habituelles de la réaction de Friedel-Crafts c'est-à-dire en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.



A partir du céto-ester (Ia) on accède par saponification au céto-acide correspondant (Ib) qui peut ensuite être transformé en amide de formule (Ic), par action d'une amine de formule  $\text{HN} \begin{matrix} \swarrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$  ( $r'$  et  $r''$  ayant les mêmes significations que données ci-dessus) en présence de N,N'-carbonyldiimidazole (CDI).

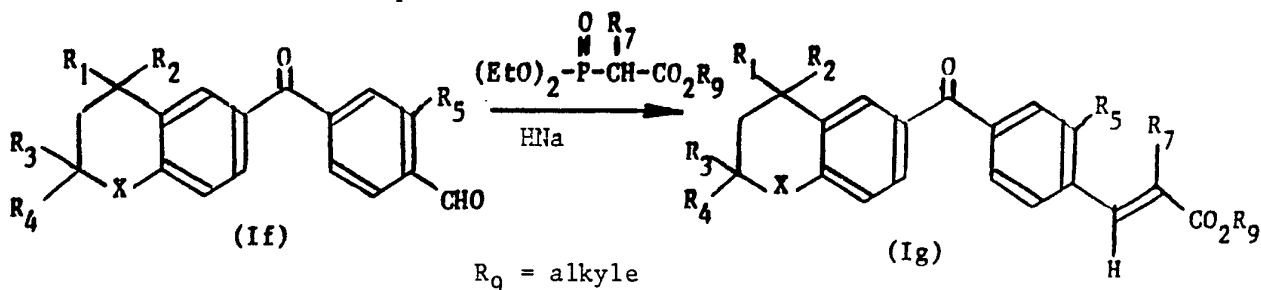
Lorsque  $R_9$  représente un radical monohydroxy ou polyhydroxyalkyle, il est préférable de préparer le céto-acide (Ib) à partir de l'ester méthylique (Ia) ( $R_9 = -\text{CH}_3$ ) et ensuite d'estérifier le céto-acide ainsi obtenu en céto-ester de l'alcool mono ou polyhydrique choisi selon les méthodes connues.

A partir du céto-acide (Ib) la réduction par le borohydrure de sodium dans un solvant organique tel que le THF permet de conduire à l'alcool secondaire (Id) et la réduction par l'hydrure de lithium aluminium du céto-acide (Ib) permet d'accéder au diol (Ie).

Par oxydation du diol (Ie) par le chlorochromate de pyridinium (PCC) on obtient le céto-aldéhyde (If).

Les céto-aldéhydes (If) dans lesquels  $n=0$  constituent des produits de départ pour la synthèse des composés de formule (I) dans laquelle  $n=1$  et  $R_5-R_7 \neq -\text{CH}=\text{CH}-$ .

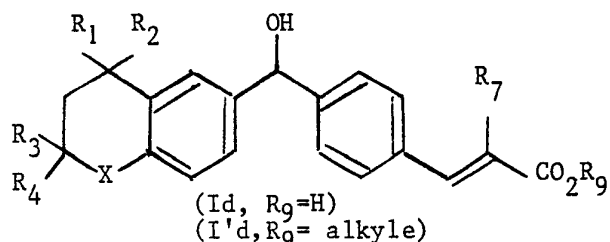
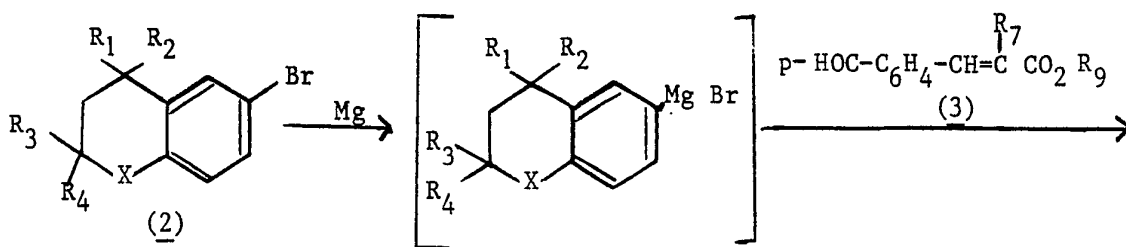
Ces composés sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant:



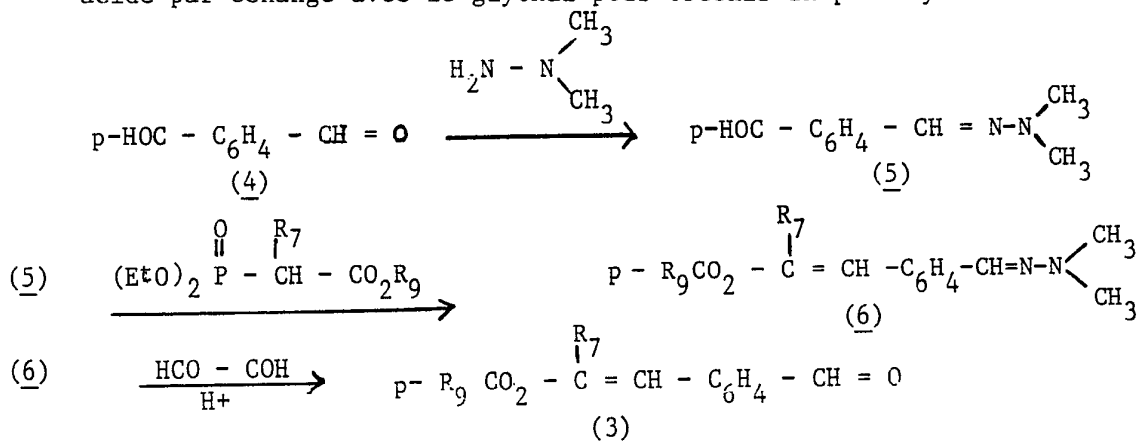
La réaction de Wittig-Horner du céto-aldéhyde (If) avec le phosphono-acétate, substitué ou non, est réalisée en présence d'hydrure de sodium dans un solvant organique tel que le THF.

Le céto-ester insaturé (Ig) obtenu peut ensuite être transformé comme précédemment en acide correspondant puis en amide par action d'une amine de formule  $\text{HN} \begin{matrix} \swarrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$  ou être réduit par le borohydrure de sodium en alcool primaire correspondant.

Les hydroxy-acides de formule (Id) et hydroxy-esters (I'd) correspondant pour lesquels  $n=1$ , et  $R_5=R_6=\text{H}$  peuvent être obtenus par réaction d'un organomagnésien préparé à partir du dérivé bromé (2) en position 6 sur un formyl-4 cinnamate d'alkyle (3) selon le schéma réactionnel suivant :



Les formyl cinnamates d'alkyle (3) sont obtenus à partir du téréphtaldéhyde (4) commercial, une des fonctions aldéhydes étant protégée sous forme de diméthylhydrazone. L'aldéhyde (5) ainsi obtenu est ensuite condensé sur un phosphonoacétate d'alkyle dans les conditions de la réaction de Wittig-Horner et la fonction aldéhyde protégée est alors libérée en milieu acide par échange avec le glyoxal pour obtenir un p-formyl cinnamate d'alkyle (3)



Les composés de formule (I) dans laquelle R'=R''=H sont obtenus par réduction au zinc des dérivés cétoniques dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique.

Ces réactions de réduction du carbonyle doivent bien entendu être compatibles avec la nature des radicaux R et X. Il peut être souhaitable d'en assurer la protection éventuelle, toutefois la réduction du carbonyle ne soulève aucune difficulté lorsque R=-CO<sub>2</sub>H et X = - O - ou - S - .

Les dérivés acyloxy des composés de formule (I) (R'=acyloxy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R''=H) sont obtenus en faisant réagir une forme activée d'acide, tel qu'un anhydride ou un chlorure d'acide, sur un composé de formule (I) dans laquelle R'=OH et R''=H.

Les dérivés alkoxy des composés de formule (I) (R'=alkoxy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R''=H) sont de même obtenus à partir des composés de formule (I) (R'=OH et R''=H) selon les méthodes connues.

Pour la préparation des dérivés acyloxy et alkoxy il est préférable que le radical R soit une fonction ester, acide ou amide.

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

Ces composés sont actifs dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par "tape stripping", chez le rat nu (M. Bouclier et coll., Dermatologica 169 n°4 1984). Ce test est admis comme mesure de l'action antiproliférative.

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 dans le traitement des tumeurs, du psoriasis rhumatoïde, des atopies cutanées ou respiratoires ainsi que de 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, ou un de ses sels ou un de ses isomères.

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 et/ou un de ses isomères.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01µg/Kg à 1mg/Kg de poids corporel.

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 compositions par voie topique ou oculaire contiennent de 0,0001 à environ 5% d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus et de préférence de 0,001 à 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

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

La concentration en composé(s) de formule (I), dans les compositions cosmétiques, est comprise entre 0,0001 et 2% en poids et de préférence entre 0,001 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 ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine ou les tétracyclines et les polyméthylène-4,5 isothiazolones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4,-pipéridino-6-pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1) et le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolidine dione-2,4); des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non

stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le  $\beta$ -carotène; des agents anti-psoriasiques tels que l'antraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11, leurs esters 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 anti-oxydants tels que de l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxy-anisole ou le butylhydroxytoluène.

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 A

##### Préparation du chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque.

###### a) Acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque:

A une solution de 20g de formyl-4 benzoate de méthyle dans 150cm<sup>3</sup> d'acétone, on ajoute goutte à goutte une solution contenant 30g de bichromate de potassium dans 150cm<sup>3</sup> d'eau et 27cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré. On maintient l'agitation pendant deux heures à la température ordinaire. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient 11g d'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. Les cristaux sont essorés et séchés. Le point de fusion est de 222°C. Le spectre de <sup>1</sup>H R.M.N. correspond à la structure attendue.

###### b) Chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque:

Une suspension de 5g de l'acide précédent dans 50cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle est portée pendant trois heures à 40°C. A la fin de la réaction, le milieu est homogène puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le chlorure d'acide attendu cristallise sous forme de paillettes roses. Le rendement est quantitatif. Ce solide est directement utilisé pour la réaction de condensation.

#### EXEMPLE B

##### Préparation du formyl-4 $\alpha$ méthylcinnamate d'éthyle

###### a) Mono N,N diméthylhydrazino téréphtaldéhyde :

A une solution de 75g de téréphtaldéhyde dans 800cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 42cm<sup>3</sup> de N,N diméthylhydrazine dans 50cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane de manière à maintenir

la température du milieu réactionnel inférieure à 30°C. A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures jusqu'à disparition totale du téréphtaldéhyde de départ. Après évaporation du tétrahydrofurane et cristallisation du produit dans l'heptane on récupère 93g de mono N,N diméthylhydrazinotéréphtaldéhyde qui contient un peu de di N,N diméthylhydrazinotéréphtaldéhyde. Le produit est utilisé tel quel pour la suite de la préparation.

b) (N,N-diméthylhydrazino) formyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle

A une solution de 23cm<sup>3</sup> de triéthyl-2 phosphono propionate dans 400cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on ajoute par petites portions 4g d'hydrure de sodium.

A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures puis on ajoute, à l'abri de la lumière, 12g de mono(N,N diméthylhydrazino) téréphtaldéhyde préparé en (a) ci-dessus, en solution dans 100cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane de manière à maintenir la température inférieure à 30°C.

A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale de l'aldéhyde de départ. Le milieu réactionnel est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On récupère 15g d'une huile dont le spectre <sup>1</sup>H RMN 80MHz correspond à la structure attendue et qui sera utilisée brute pour la suite de la préparation.

c) Formyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle

A une solution de 12g de (N,N diméthylhydrazino) formyl-4  $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle préparé en (b) ci-dessus dans 150cm<sup>3</sup> de toluène on ajoute 28cm<sup>3</sup> de glyoxal aqueux (6,2M) et environ 1cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. La solution est portée à 70°C pendant environ 2heures jusqu'à disparition du produit de départ. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle 8-2) on récupère 6g de formyl-4  $\alpha$ -méthylcinnamate d'éthyle dont le spectre <sup>1</sup>H RMN 80 MHz correspond à la structure attendue.

Point de fusion : 42-43°C.

EXEMPLE I

Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

(Composé de formule II dans laquelle : n=0, X=-O-, R' et R'' = oxo, R<sub>8</sub> = -OCH<sub>3</sub>)

A une solution agitée à une température de 5°C, de 4g (0,0246mole)

de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranne et de 5,9g (0,0296mole) de chlorure d'acide méthoxy carbonyl-4 benzoïque dans 120cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute par petites portions, 7,3g (0,0543mole) de chlorure d'aluminium. L'agitation est maintenue une demi-heure après la fin de l'addition. Après une nuit à la température ordinaire, le mélange est versé sur de la glace. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est divisé dans l'hexane. Les cristaux sont essorés et séchés. On obtient 5g de cristaux blancs de point de fusion : 102°C.

#### EXEMPLE II

Préparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque.

(Composé de formule II dans laquelle : n=0, X=-O-, R' et R''=oxo, R<sub>8</sub>=-OH).

Un mélange de 4,3g de l'ester obtenu à l'exemple I et de 1,3g de potasse à 85% dans 80cm<sup>3</sup> d'éthanol est porté au reflux pendant 2 heures. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide. Le résidu est repris avec 100cm<sup>3</sup> d'eau et acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu précipite. Il est essoré, séché puis recristallisé dans un mélange éther diisopropylique-D.M.F. On isole 2,5g d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque de point de fusion: 199°C.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	O
Calculé:	73.53	5.85	20.62
Trouvé:	73.52	5.85	20.68

#### EXEMPLE III

Préparation du N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzamide.

(Composé de formule II dans laquelle: n=0, X=-O-, R' et R''= oxo, R<sub>8</sub>=-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

A une suspension de 1g de l'acide obtenu à l'exemple II dans 100cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0,750g (1,4 équivalent) de carbonyl diimidazole. On maintient l'agitation de la solution pendant 1 heure puis on additionne 2,5cm<sup>3</sup> d'éthylamine anhydre. Le milieu réactionnel est abandonné pendant une nuit. La phase dichloroéthane est lavée avec une solution de chlorure d'ammonium, séchée puis concentrée sous pression réduite.

Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle 8/2). On obtient une poudre blanche de point de fusion: 140°C.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  correspond au N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzamide.

EXEMPLE IV

Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

(Composé de formule II dans laquelle :  $n=0$ ,  $X=-S-$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$ ,  $R_8=-\text{OCH}_3$ ).

A une solution agitée à une température de  $5^\circ\text{C}$ , de 2,45g (0,0123mole) de chlorure d'acide méthoxy carbonyl-4 benzoïque et de 2g (0,0112mole) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranne dans  $25\text{cm}^3$  de dichloro-1,2 éthane anhydre, on additionne goutte à goutte  $1,8\text{cm}^3$  de chlorure stanneux. Le milieu réactionnel est abandonné pendant 24 heures à température ambiante. On ajoute goutte à goutte  $30\text{cm}^3$  d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et séchées sur sulfate de magnésium.

Par concentration sous pression réduite des phases organiques et traitement à l'hexane chaud du brut réactionnel on obtient 1,1g de cristaux blancs de point de fusion:  $85^\circ\text{C}$ .

Le spectre de  $^1\text{H}$  RMN correspond au (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

EXEMPLE V

Préparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque.

(Composé de formule II dans laquelle:  $n=0$ ,  $X=-S-$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$ ,  $R_8=-\text{OH}$ ).

Un mélange de 1g de l'ester obtenu à l'exemple IV et de 500mg de potasse à 85% dans  $50\text{cm}^3$  d'éthanol est porté au reflux pendant 2 heures. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide. Le résidu est repris avec  $75\text{cm}^3$  d'eau et acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu précipite. Il est essoré, séché puis recristallisé dans un mélange d'éther diisopropylique-méthyléthylcétone. On isole 500mg d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque de point de fusion :  $211^\circ\text{C}$ .

Le spectre  $^1\text{H}$  RMN 250MHz correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$

	C	H	O	S
Calculé:	69.91	5.56	14.71	9.82
Trouvé:	69.68	5.50	14.38	9.77



EXEMPLE VI

Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2

(Composé de formule III dans laquelle: X=-S-,  $R_1=R_2=-CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$ ,  $R_8=-OCH_3$ )

A une solution de 7,2g (0,04mole) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrane (diméthyl-4,4 thiochromanne) et de 10g (0,04mole) de chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 800cm<sup>3</sup> de dichloroéthane anhydre, on ajoute par petites portions 8,05g (0,06mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est abandonné pendant 1 nuit à température ambiante puis versé dans 1000cm<sup>3</sup> d'eau glacée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite à l'aide de 300cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant:dichlorométhane/hexane). Après recristallisation dans l'acétonitrile on obtient 5,2g de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2. Le produit obtenu est une poudre blanche dont le point de fusion est de 136-138°C.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S

	C	H	O	S
Calculé	73.81	5.68	12.29	8.21
Trouvé	73.60	5.66	12.02	8.10
				8.33

EXEMPLE VII

Préparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2

(Composé de formule III dans laquelle: X=-S-,  $R_1=R_2=-CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$ ,  $R_8=-OH$ )

Une suspension de 4,5g de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple VI est agitée pendant quatre heures dans un mélange de 100cm<sup>3</sup> d'éthanol et 100cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N à une température comprise entre 50 et 60°C. Après avoir ajouté 100cm<sup>3</sup> d'eau, l'éthanol est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est refroidie entre 0 et 5°C, puis acidifiée à pH=1 par addition d'acide chlorhydrique 6N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau et séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation dans la méthyléthylcétone on obtient 1,8g d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène

carboxylique-2. Le produit obtenu est une poudre blanche dont le point de fusion est de 258-259°C.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire:  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$

	C	H	O	S
Calculé	73.37	5.35	12.75	8.50
Trouvé	73.47	5.41	12.94	8.36

#### EXEMPLE VIII

##### Préparation du N-éthyl(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2

(Composé de formule III dans laquelle:  $\text{X}=\text{-S-}$ ,  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}'' = \text{oxo}$ ,  $\text{R}_8=\text{-NH-C}_2\text{H}_5$ ).

Une suspension de 500mg (1,32mmoles) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 obtenu à l'exemple VII et de 240mg (1,5mmoles) de N,N'-carbonyl diimidazole dans 50cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre est agitée pendant 3 heures à température ambiante. On ajoute alors 0,50cm<sup>3</sup> (excès) d'éthylamine anhydre à la solution obtenue. Après 3heures d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans 100cm<sup>3</sup> d'eau et extrait avec du dichlorométhane.

La phase organique est lavée avec 50cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N et 50cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec. L'amide brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle). On obtient 400mg de poudre blanche de N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2 dont le point de fusion est de 208-209°C.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$

	C	H	N	O	S
Calculé	74.71	6.24	3.41	7.93	7.93
Trouvé	74.31	6.25	3.39	7.80	7.88

#### EXEMPLE IX

##### Préparation du (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2

(Composé de formule III dans laquelle:  $\text{X}=\text{-O-}$ ,  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{-CH}_3$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}'' = \text{oxo}$ ,  $\text{R}_8=\text{-OCH}_3$ )

A une suspension de 1,62g (10mmoles) de diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyranne et 2,5g (10mmoles) de chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dans 60cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute par portions, en 45mn, 2g (15mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité pendant 5h à température ambiante puis versé dans 150cm<sup>3</sup>

d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois à l'aide de 100cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. Le solide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice 60 dans un mélange dichlorométhane/toluène (70/30) puis recristallisé dans l'isopropanol. On obtient 1,4g de cristaux blancs de (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 dont le point de fusion est de 167°C.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H 60 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	O
Calculé	76.98	5.92	17.09
Trouvé	76.87	5.90	16.94

#### EXEMPLE X

#### Préparation du (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2

(Composé de formule III dans laquelle: X=-O-, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=-CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, R' et R'' = oxo, R<sub>8</sub>=-OCH<sub>3</sub>).

A une suspension de 1,4g (8,6mmoles) de diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranne et de 2,15g (8,6mmoles) de chlorure de l'acide méthoxy carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 dans 40cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane, on ajoute par portions, en 40mn, 1,6g (12mmoles) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité 4 heures à température ambiante puis versé dans 100cm<sup>3</sup> d'eau glacée acidulée. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite encore une fois par 100cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane. Les phases de dichloroéthane sont rassemblées, lavées au bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur silice 60 dans un mélange de dichlorométhane/toluène (70/30). On obtient 1,25g de cristaux blancs de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylate de méthyle-2 dont le point de fusion est de 129°C.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H 60 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	O
Calculé:	76.98	5.92	17.09
Trouvé	76.84	5.97	17.15

EXEMPLE XI

Préparation de l'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2

(Composé de formule III dans laquelle: X=-O-,  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=R_4=-CH_3$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$ ,  $R_8=-OH$ )

Une suspension de 0,9g (2,4mmoles) de (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple IX est agitée pendant 2h dans un mélange de 15cm<sup>3</sup> d'alcool et 15cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après avoir ajouté 100cm<sup>3</sup> d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est diluée à 250cm<sup>3</sup>, refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par addition de 15cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation dans 60cm<sup>3</sup> d'isopropanol puis 100cm<sup>3</sup> de méthanol, on obtient 0,66g de cristaux blancs d'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dont le point de fusion est de 269°C.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	O
Calculé	76.65	5.59	17.76
Trouvé	76.65	5.63	17.70

EXEMPLE XII

Préparation de l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2

(Composé de formule III dans laquelle: X=-O-,  $R_1=R_2=-CH_3$ ,  $R_3=R_4=H$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$ ,  $R_8=-OH$ )

Une suspension de 0,9g (2,4mmoles) de (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2 obtenu à l'exemple X est agitée pendant 2h dans un mélange de 15cm<sup>3</sup> d'alcool et 15cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N chauffé au reflux. Après avoir ajouté 100cm<sup>3</sup> d'eau, l'alcool est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse ainsi obtenue est diluée à 200cm<sup>3</sup>, refroidie entre 0 et 5°C puis acidifiée par addition de 15cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 12N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché à 80°C sur potasse.

Après recristallisation dans 40cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient 0,68g de cristaux blancs d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dont le point de fusion est de 253°C.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H 250 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire:  $C_{23}H_{20}O_4$

	C	H	O
Calculé	76.65	5.59	17.76
Trouvé	76.70	5.66	17.81

EXEMPLE XIII

Préparation du trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl]-4 $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle

(Composé de formule II dans laquelle : X=S-, n=1, R'=OH, R''=H, R<sub>8</sub>=-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

On ajoute une solution de 2,7g (0,0105 mole) de bromo-6 diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranne dans 75cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre à 700mg de magnésium. On maintient le reflux jusqu'à disparition du magnésium.

Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 11g de formyl-4 $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple B dans 20cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. A la fin de l'addition le mélange est maintenu sous agitation à 0°C pendant environ 30minutes puis à température ambiante pendant 2heures. On verse alors le mélange réactionnel sur 200cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis on extrait à l'éther, lave la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium puis concentre sous pression réduite.

Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane-acétate d'éthyle 9:1).

On récupère 1,9g d'une huile dont le spectre <sup>1</sup>H RMN 80MHZ correspond à la structure du trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl]-4 $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle.

EXEMPLE XIV

Préparation de l'acide trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl]-4 $\alpha$  méthyl cinnamique

(Composé de formule II dans laquelle : X=S-, n=1, R'=OH, R''=H, R<sub>8</sub>=OH).

Une solution de 1,8g de trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl]-4 $\alpha$  méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XIII est chauffée à 40°C, dans un mélange de 200cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique et 100cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N jusqu'à disparition du produit de départ.

L'éthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 300cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange est refroidi à 0°C et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 3N.

Exemple 2 - Suspension buvable en ampoules 5ml

- N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzamide (Exemple III).....	0,001g
- Glycérine.....	0,500g
- Sorbitol à 70%.....	0,500g
- Saccharinate de sodium.....	0,010g
- Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040g
- Arôme.....	qs
- Eau purifiée q.s.p.....	5,000ml

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité du composé selon l'exemple VI.

B. VOIE TOPIQUE

Exemple 3 - Onguent

- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque (Exemple V).....	0,020g
- Myristate d'isopropyle.....	81,700g
- Huile de vaseline fluide.....	9,100g
- Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination de "Aérosil 200".....	9,180g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par 0,005g du composé selon l'exemple II.

Exemple 4 - Crème anti-séborrhéique

- Stéarate de polyoxyéthylène (40moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la Société "Atlas".....	4,00g
- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la Société "Atlas".....	1,8g
- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,2g
- Propylèneglycol.....	10,0g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- Alcool céto-stéarylique.....	6,2g
- Conservateurs.....	qs
- Perhydrosqualène.....	18g

- Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "Dynamit Nobel".....	4,0g
- S-carboxyméthyl cystéine.....	3,0g
- Triéthanolamine 99%.....	2,5g
- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque (Exemple II).....	0,10g
- Eau qsp.....	100g

Dans cet exemple le composé actif selon l'exemple II peut être remplacé par la même quantité de l'acide [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) hydroxyméthyl] -6 naphthalène carboxylique-2 (exemple XV).

Exemple 5 - Crème anti-séborrhéique

- Stéarate de polyoxyéthylène (40moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la Société "Atlas".....	4,0g
- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous le nom de "Tween 20" par la Société "Atlas".....	1,8g
- Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,2g
- Propylèneglycol.....	10,0g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- Alcool céto-stéarylique.....	6,2g
- Conservateurs.....	qsp
- Perhydrosqualène.....	18,0g
- Mélange de triglycérides caprylique - caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "Dynamit Nobel".....	4,0g
- Amino-5 carboxy-5 thia-3 pentanoate de benzylthio-2 éthylammonium.....	3,0g
- N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopy- rannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxamide-2 (Exemple VIII).....	0,1g
- Eau qsp.....	100g

Exemple 6 - Lotion pour les cheveux

- Propylèneglycol.....	20,0g
- Ethanol.....	34,87g
- Polyéthylèneglycol de masse moléculaire 400.....	40,0g
- Eau.....	4,0g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphthalène carboxylique-2 (Exemple XII)	0,010g
- Minoxidil.....	1,0g

Exemple 7

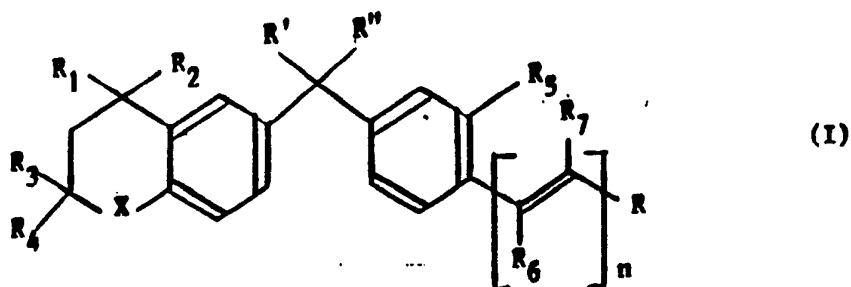
Gel anti-acné

- Acide trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl]-4- méthyl cinnamique (Exemple XIV).....	0,20g
- Alcool isopropylique.....	40,0g
- Polymère de l'acide acrylique vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société "GOODRICH CHEMICAL CO".....	1,0g
- Triéthanolamine 99%.....	0,6g
- Butylhydroxyanisole.....	0,01g
- Butylhydroxytoluène.....	0,02g
- Tioxolone.....	0,5g
- Propylèneglycol.....	8,0g
- Eau purifiée qsp.....	100g



REVENDICATIONS

1. Composés benzopyranyl et benzothiopyranyl aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

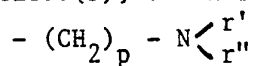
X représente -O- , -S- ,  $\begin{matrix} -S- \\ \downarrow \\ 0 \end{matrix}$  ou  $\begin{matrix} -S- \\ \swarrow \downarrow \\ 0 \ 0 \end{matrix}$

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical NH<sub>2</sub>, R'' représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou R' et R'' pris ensemble forment un radical OXO (=O), méthano (=CH<sub>2</sub>), ou hydroxy-imino (=N-OH),

R représente -CH<sub>2</sub>OH ou le radical -COR<sub>8</sub>;

R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, le radical -OR<sub>9</sub> ou -N  $\begin{matrix} \swarrow \\ r' \\ \searrow \\ r'' \end{matrix}$

R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s), ou un reste d'un sucre ou encore le radical:



p étant 1, 2 ou 3

r' et r'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono-hydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome ou un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment un hétérocycle,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

Le produit attendu est extrait à l'éther éthylique et la phase organique est lavée, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.

Par cristallisation dans l'hexane on récupère 1,1g d'acide trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) hydroxyméthyl]-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique de point de fusion 135°C.

#### EXEMPLE XV

Préparation de l'acide [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2 :

(Composé de formule III dans laquelle : X=-O-, R'=OH, R'' = H,

R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>8</sub> = OH)

A une solution de 0,72g (2mmoles) d'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2 dans 25cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, agitée à température ambiante, on ajoute 0,3g (8mmoles) de borohydrure de sodium.

Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est refroidi entre 0 et 5°C puis acidifié par addition lente d'acide chlorhydrique 0,1N et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec.

Après recristallisation dans un mélange hexane/acétate d'éthyle, on obtient 0,65g de cristaux blancs d'acide [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) hydroxyméthyl]-6 naphtalène carboxylique-2 de point de fusion 173-4°C.

Les spectres I.R. et RMN<sup>1</sup>H 80MHz sont conformes à la structure attendue.

#### EXEMPLES DE COMPOSITIONS

##### A. VOIE ORALE

##### Exemple 1 - Comprimé de 0,2g

- Acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6) carbonyl-4 benzoïque (Exemple II).....	0,005g
- Amidon.....	0,114g
- Phosphate bicalcique.....	0,020g
- Silice.....	0,020g
- Lactose.....	0,030g
- Talc.....	0,010g
- Stéarate de magnésium.....	0,005g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité du composé selon l'exemple VII.

$R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou lorsque  $n = 1$ ,  $R_5$  et  $R_7$  pris ensemble peuvent former avec le noyau benzénique un cycle naphthalénique ( $R_5-R_7=-CH=CH-$ ), et les sels desdits composés de formule (I) ainsi que leurs isomères géométriques et optiques.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que lorsque les composés de formule (I) se présentent sous forme de sels il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique ou encore d'un acide organique ou minéral.

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

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle de 2 à 6 atomes de carbone est un radical hydroxy-2-éthyle, hydroxy-2-propyle ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est un radical dihydroxy-2,3-propyle, dihydroxy-1,3 propyle ou le reste du pentaérythritol.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, un hydroxyle, une fonction nitro, un radical alkyle inférieur,  $-CF_3$  ou  $-COOH$ .

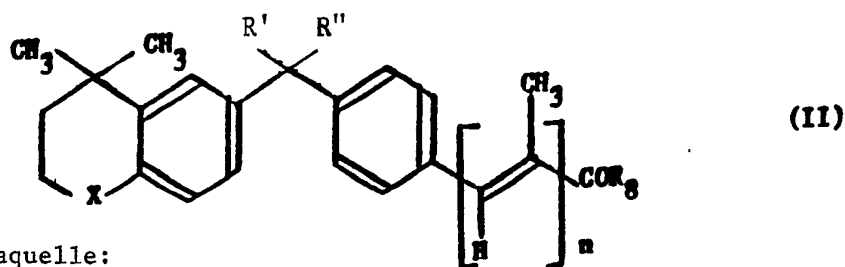
7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'acide aminé est un reste dérivant de l' $\alpha$  ou  $\beta$  -alanine ou de la méthionine.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre est un reste dérivant du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre aminé est un reste dérivant de glucosamine, de galactosamine ou de mannosamine.

10. 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, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

X est -O- ou -S-

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un radical hydroxyle et, R'' représente un atome d'hydrogène,

et R<sub>8</sub> représente -OR<sub>9</sub> ou -N  $\begin{matrix} r' \\ \swarrow \\ r'' \end{matrix}$

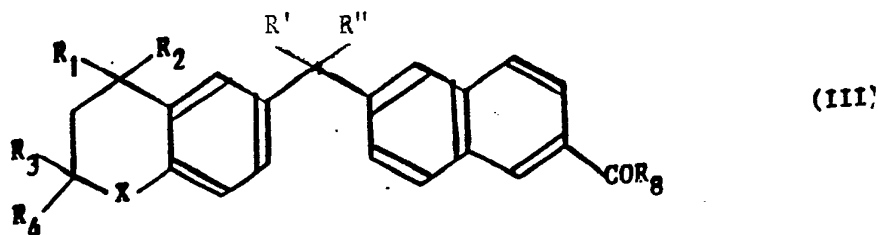
R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,

r' représentant un atome d'hydrogène,

et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle.

12. Composés selon la revendication 11, caractérisés par le fait que dans la formule (II) n=1.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle:

X représente -O- ou -S-

R' et R'' pris ensemble forment un radical oxo ou R' représente un radical hydroxyle et R'' représente un atome d'hydrogène,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques, représentent (i) un radical méthyle et dans ce cas R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène ou (ii) un atome d'hydrogène, et dans ce cas R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un radical méthyle,

R<sub>8</sub> représente -OR<sub>9</sub> ou -N  $\begin{matrix} r' \\ \swarrow \\ r'' \end{matrix}$

R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, r' représentant un atome d'hydrogène,

et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical mono ou polyhydroxyalkyle.

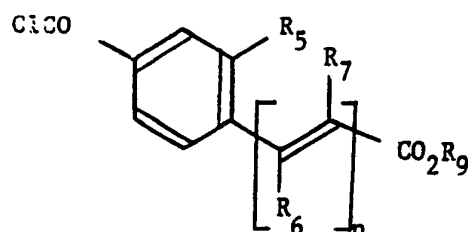
14. Composés selon la revendication 13, caractérisés par le fait que dans la formule (III) R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques, représentent un radical méthyle et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène.

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

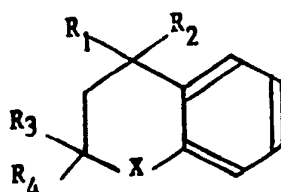
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 benzamide,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-4 benzoïque,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- le N-éthyl (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxamide-2,
- le (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- le (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylate de méthyle-2,
- l'acide (diméthyl-2,2 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- l'acide (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-6 naphtalène carboxylique-2,
- le trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 α méthyl cinnamate d'éthyle,
- l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 α méthyl cinnamique,
- le N-éthyl trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyrannyl-6) carbonyl-4 α méthyl cinnamide,
- le trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl]-4 α méthyl cinnamate d'éthyle,
- l'acide trans [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyrannyl-6) hydroxyméthyl]-4 α méthyl cinnamique,

- l'acide trans (diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzothiopyranyl-6) carbonyl-4  $\Delta$  méthyl cinnamique et
- l'acide [(diméthyl-4,4 dihydro-3,4 benzopyranyl-6)hydroxyméthyl-]-6 naphtalène carboxylique-2.

16. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir en milieu solvant organique dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts un halogénure tel qu'un chlorure d'acide de formule:



sur un chromanne ou thiochromanne éventuellement substitué(s) de formule:



dans lesquelles:

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, R<sub>9</sub> étant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, et

n = 0 ou n = 1 et dans ce dernier cas R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> pris ensemble forment avec le noyau benzénique un cycle naphtalénique (R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> = -CH=CH-),

que l'on procède, si nécessaire, à la saponification du céto-ester obtenu en céto-acide correspondant et à la transformation subséquente dudit céto-acide en amide correspondant par action d'une amine de formule:  $\text{HN} \begin{matrix} \swarrow \text{r}' \\ \searrow \text{r}'' \end{matrix}$  dans laquelle

r' et r'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, ou à la transformation subséquente dudit céto-acide en hydroxy-acide ou diol et à l'oxydation éventuelle du diol en céto-aldéhyde correspondant.

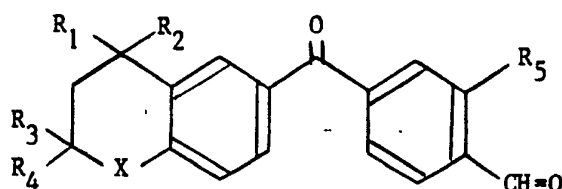
17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réaction de Friedel-Crafts est conduite en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.

18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la préparation de l'amide est effectuée en présence de N,N'-carbonyl diimidazole.

19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réduction du céto-acide en hydroxy-acide correspondant est effectuée en présence de borohydrure de sodium dans le THF.

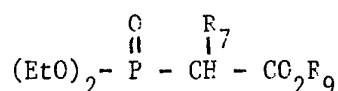
20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que le céto-aldéhyde est obtenu par oxydation du diol à l'aide de chlorochromate de pyridinium, ledit diol correspondant résultant d'une réaction de réduction du céto-acide en présence d'hydrure de lithium aluminium.

21. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle  $n=1$  et  $R_5-R_7 \neq -CH=CH-$ , caractérisé par le fait que l'on fait réagir un céto-aldéhyde tel qu'obtenu aux revendications 16 et 20 et ayant la formule suivante:



dans laquelle:

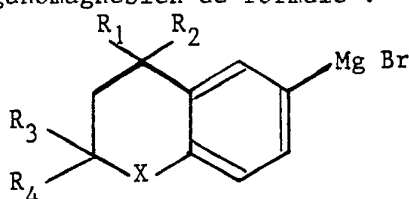
$R_1$  à  $R_5$  et X ont les mêmes significations qu'à la revendication 1, avec un phosphono acétate de formule:



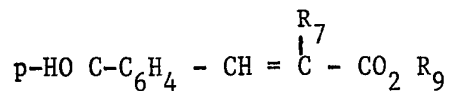
dans laquelle:

$R_7$  a la même signification qu'à la revendication 1 et  $R_9$  est un radical alkyle, en présence d'hydrure de sodium dans le THF et que l'on soumet le céto-ester insaturé obtenu aux conditions conventionnelles de réaction permettant d'accéder aux différentes significations des radicaux de la formule (I) selon la revendication 1.

22. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle  $n=1$ ,  $R_5 - R_7 \neq -CH = CH-$ ,  $R' = OH$  et  $R'' = H$ , caractérisé par le fait que l'on fait réagir un organomagnésien de formule :



sur un formyl-4 cinnamate d'alkyle de formule :



dans lesquelles

X, R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et R<sub>9</sub> est un radical alkyle,

et que l'on soumet l'hydroxy-ester insaturé obtenu aux conditions conventionnelles de réaction permettant d'accéder aux différentes significations des radicaux de formule (I) selon la revendication 1.

23. Médicament, caractérisé par le fait qu'il est un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

24. Médicament selon la revendication 23, caractérisé par le fait qu'il est administré à une dose journalière d'environ 0,01µg/Kg à 1mg/Kg de poids corporel.

25. 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 de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

26. Composition selon la revendication 25, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application topique ou oculaire et contient de 0,0001 à 5% en poids d'un composé de formule (I) et de préférence de 0,001 à 1% en poids.

27. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

28. Composition cosmétique selon la revendication 27, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,0001 et 2% et de préférence entre 0,001 et 1% en poids.