



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets³ : C07D 103/84, C07C 149/243 C07D 233/64, 295/18 A61K 7/42</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 86/ 05783 (43) Date de publication internationale: 9 octobre 1986 (09.10.86)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR86/00108 (22) Date de dépôt international: 28 mars 1986 (28.03.86) (31) Numéro de la demande prioritaire: 85/04898 (32) Date de priorité: 28 mars 1985 (28.03.85) (33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UNIVERSITE LOUIS PASTEUR [FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : JUNG, Louis [FR/FR]; 205, route d'Oberhausbergen, F-67200 Strasbourg (FR). ROBERT, Dominique [FR/FR]; 248, avenue de la Vaugine, F-83300 Draguignan (FR).</p>	<p>(74) Mandataires: ORES, Irène etc.; Cabinet Ores, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: AMIDES OF PARA-METHOXYCINNAMIC AND UROCANIC ACID AND UTILIZATION THEREOF AS SOLAR FILTERS</p> <p>(54) Titre: AMIDES DE L'ACIDE PARA-METHOXYCINNAMIQUE ET UROCANIQUE ET LEURS UTILISATION COMME FILTRES SOLAIRES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Derivatives with amide function obtained by reaction between derivatives of linear, branched or cyclic amines having an amino acid or peptidic structure and para-methoxycinnamic acid or urocanic acid. Application of said compounds as specific solar filters, absorbing about 310 nm and avoiding erythematous phenomena during exposures to the sun and as active principles of dermo-pharmaceutical and cosmetological preparations.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Dérivés à fonction amide obtenus par réaction entre des dérivés d'amines linéaires, ramifiées ou cycliques de structure amino-acide ou peptidique et l'acide para-méthoxycinnamique ou l'acide urocanique. Application de ces composés en tant que filtres solaires spécifiques, absorbant aux environs de 310 nm et évitant les phénomènes érythémateux lors des expositions au soleil et en tant que principes actifs de préparations dermo-pharmaceutiques et cosmétologiques.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

Amides de l'acide para-méthoxycinnamique et
urocanique et leur utilisation comme filtres
solaires.

5

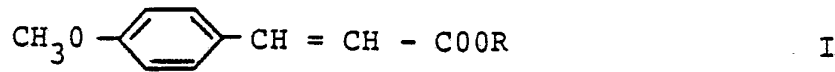
La présente invention concerne de nouveaux dérivés
de l'acide para-méthoxycinnamique et de l'acide urocanique,
ainsi que l'obtention desdits dérivés. L'invention a encore
pour objet l'utilisation cosmétologique et la protection de
10 la peau humaine contre les radiations solaires. Elle concerne
également les compositions dermo-pharmaceutiques et cosméti-
ques les contenant.

Les dérivés de l'acide para-méthoxycinnamique uti-
lisés actuellement comme filtres solaires et qui sont conte-
15 nus dans des compositions cosmétologiques à titre d'ingrédient



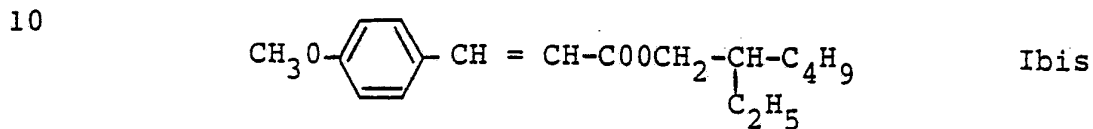
2

actif répondent à la formule I suivante :



5 R représentant des groupes alkyle pouvant éventuellement supporter des fonctions soufrées (cf Demande de Brevet français n° 84 10009 du 22 juin 1984).

Le composé de formule I le plus connu répond à la formule Ibis ci-après :



15 Ce composé présente un certain nombre d'inconvénients qui sont ceux de tous les filtres solaires utilisés actuellement :

- faible adhérence au niveau de la peau (élimination lors des bains de mer ou par transpiration)
- passage dans le sang chez l'homme au cours de l'utilisation
- 20 - au vu de cette faible adhérence, plusieurs applications sont nécessaires (toutes les 2 à 3 heures), ce qui entraîne à chaque application une nouvelle pénétration dans le sang
- le produit s'hydrolyse sous l'influence des estérases cutanées et plasmatiques en acide p.méthoxycinnamique. Or, ce dernier, au niveau
- 25 cutané, perd le pouvoir filtrant recherché vis-à-vis des UVB.

30 La Demande de Brevet français précitée décrit également de nouveaux filtres solaires à structure soufrée et/ou aminoacide, caractérisés en ce qu'ils comportent une fonction ester. Ces composés ont un pouvoir filtrant vis-à-vis des UVB identique ou supérieur à celui des composés de formule I ci-dessus.

35 Les Inventeurs ont pu, d'autre part, mettre en

évidence la fixation au niveau de la surface de l'épiderme de ces nouveaux filtres solaires, contrairement aux composés de formule I, cette mise en évidence ayant été réalisée en utilisant le lapin comme modèle expérimental : en effet, la
5 peau de lapin est nettement plus perméable que celle de l'homme et permet une meilleure quantification du filtre solaire ou de son métabolite dans le sang (méthode de dosage par CPG/S.M. permettant des déterminations quantitatives spécifiques de l'ordre du ng/ml). Pour certaines formulations
10 galéniques de produits de formule I on retrouve dans le sang jusqu'à 10-20 % du filtre solaire appliqué (thèse D. CLAUS, doctorat d'Université, Strasbourg 1982 : figure 1).

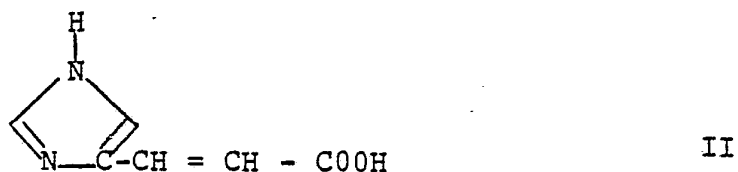
Pour les esters soufrés, aucune trace de filtre solaire ou de métabolite n'a été trouvée dans le sang de
15 lapin.

Cependant, les Inventeurs ont pu mettre en évidence qu'une partie de la fonction ester est hydrolysée sous l'influence des estérases cutanées, en utilisant un prélèvement de peau préalablement rasée de la face ventrale d'un rat.
20 L'hypoderme a été soigneusement décollé à l'aide d'une lame de rasoir. L'épiderme et le derme restants ont été coupés en fines lamelles et introduits dans un erlenmeyer contenant 20 ml de tampon phosphate pH 8. Les lamelles ont alors été soumises à l'action d'un Potter à grandes dents
25 afin d'éviter la libération des protéases des noyaux cellulaires. La préparation obtenue a été centrifugée à 25000 t/mn et le surnageant a été prélevé. 10 µM du produit à tester ont été mis en suspension dans 4 ml de l'homogénat. Au bout de
30 12 h, les solutions ont été analysées par CCM.

Le filtre solaire constitué par un ester soufré est totalement hydrolysé au bout de 12 h. Cependant, il faut noter que le pouvoir estérasique des homogénats de peau (qui n'est pas d'origine microbienne) est beaucoup plus réactif que celui de la peau normale ; pour des cellules entières,
35 les estérases sont surtout localisées à l'intérieur des

cellules. Cependant, ce type d'enzyme est libéré au moment de la kératinisation c'est-à-dire à la surface de la peau (J. WEPIERRE, Labo-Pharma, Probl. Tech. 1983, 31, 730-734).

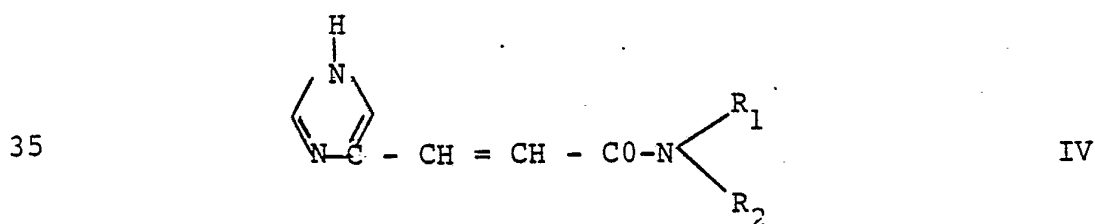
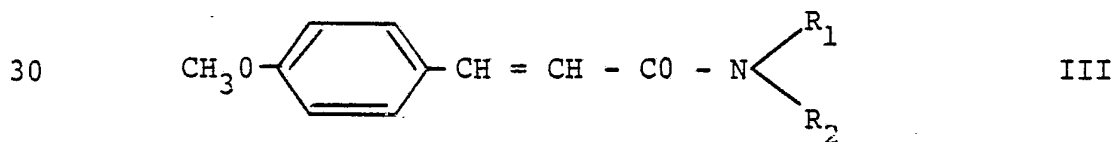
Il est également connu d'utiliser l'acide uroca-
5 nique de formule II ci-après, comme filtre solaire :



10 Toutefois, dans ce cas, on est également confronté aux problèmes de faible adhérence à la peau et de passage dans le sang de l'homme, exposés plus haut.

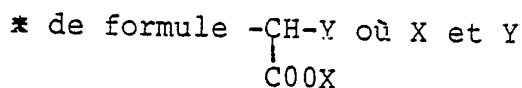
La présente invention a en conséquence pour but de pourvoir à des dérivés chromophores de types para-méthoxycinnamique et urocanique qui répondent mieux aux nécessités
15 de la pratique que les filtres solaires constitués par des dérivés connus d'acide para-méthoxycinnamique et d'acide urocanique, notamment en ce que les nouveaux dérivés présentent une stabilité chimique supérieure à celle des dérivés
20 connus en tant que filtres solaires et une plus grande adhérence à la peau lorsqu'ils sont appliqués sur cette dernière, et en ce que ces nouveaux dérivés sont retenus au niveau de l'épiderme et ne passent pas dans le sang, non plus que d'éventuels métabolites de ces dérivés.

25 La présente invention a pour objet de nouveaux amides de l'acide para-méthoxycinnamique et de l'acide urocanique caractérisés en ce qu'ils répondent à l'une des formules III et IV ci-après :

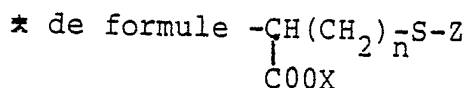


dans lesquelles :

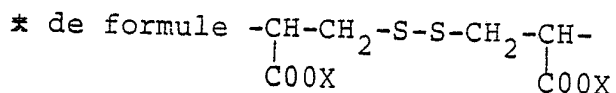
- les double-liaisons éthyléniques peuvent exister soit sous la forme trans, soit sous la forme cis,
- R_1 et R_2 peuvent être de l'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle, sous réserve que R_1 ne soit pas un atome d'hydrogène lorsque R_2 est un groupe alkyle,
- R_1 et R_2 peuvent former avec l'atome d'azote un groupe cycloalkyle hétérocyclique substitué, ou non substitué autre que la pipéridine
- R_1 ou R_2 peuvent aussi être un groupe :



peuvent être un groupe alkyle ou un groupe aryle,

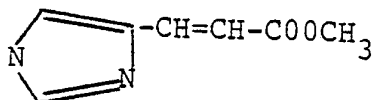


où Z peut être l'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle et où n est un nombre entier compris entre 1 et 8 mais de préférence égal à 1 ou 2,



sur lequel sont fixées deux molécules de chromophores filtrantes du type acide para-méthoxycinnamique ou acide urocanique,

- $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ peut être un dérivé de l'acide urocanique de type



- $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ peut être une structure peptidique comprenant deux ou plusieurs acides aminés dont les fonctions acide ou amine terminales ou ramifiées peuvent être libres ou engagées dans des groupements esters ou amides, à condition

que dans le cas des composés de formule IV, la structure peptidique soit autre que celle d'un sel.

Dans le présent contexte, le terme "alkyle" désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques contenant 1 à 12
5 atomes de carbone, à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les groupes alkyle inférieur, c'est-à-dire les groupes alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Le terme "aryle" désigne les groupes aromatiques non hétérocycliques du type phényle, benzyle et les homolo-
10 gues supérieurs, substitués ou non, ainsi que les groupes aromatiques hétérocycliques ayant 4 à 7 atomes de carbone dans le cycle aromatique, et 1 à 4 hétéroatomes pouvant être l'oxygène, l'azote, le soufre, du type furane, pyridine, oxazole.

Le terme "cycloalkyle hétérocyclique" désigne les
15 dérivés saturés des groupes aromatiques, hétérocycliques de type pipéridine, pipérazine, oxazolidine, thiazolidine, pyrrolidine.

Selon un mode de réalisation avantageux des nouveaux
20 dérivés conformes à l'invention, le groupe - N

repré-
sente une amine primaire ou secondaire, linéaire, ramifiée ou cyclique,

25 ou bien il peut être un peptide non-soufré du type de la L-tyrosine ou de la L-histidine ;

ou encore il peut représenter un acide aminé ou un peptide soufré du type de la méthionine, de la cystéine, de la S-méthylcystéine, de la S-benzylcystéine, de la cys-
30 tine, du glutathion oxydé ou non

ou bien il peut représenter un peptide de structure tyrosine-acide glutamique ou encore l'acide transurocanique.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des nouveaux amides conformes à la
35 présente invention, qui est caractérisé en ce qu'il consiste

à faire réagir du chlorure d'acide para-méthoxycinnamique ou du chlorhydrate de chlorure d'acide urocanique sur une amine ou sur une amine d'un ester d'acide aminé ou d'un peptide soufré ou non soufré.

5 Selon un mode de mise en oeuvre du procédé de préparation des amides conformes à la présente invention, on prépare le chlorure d'acide en faisant réagir du chlorure de thionyle sur l'acide, au sein d'un solvant organique, puis on fait réagir sur le chlorure d'acide précédent, un
10 composé à fonction amine primaire ou secondaire, au sein d'un solvant organique, en présence de triéthylamine.

La présente invention a en outre pour objet des filtres solaires dont le constituant actif est un amide de formules III et/ou IV ci-dessus.

15 L'invention a également pour objet des compositions dermo-pharmaceutiques ou cosmétologiques dont le constituant actif est un amide de formules III et/ou IV ci-dessus, associé à un véhicule approprié.

De telles compositions, qui peuvent avantageusement
20 être formulées sous forme d'émulsions ou de sprays, sont notamment utiles pour le traitement des photodermatoses.

On trouve dans la littérature la description de divers amides de l'acide p-méthoxycinnamique utilisables en tant qu'agents de protection contre les coups de soleil et
25 en particulier dans CHEMICAL ABSTRACTS Vol. 59, N° 7, 30 septembre 1963, la description de composés de formule $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCONX}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ dans laquelle X est de l'hydrogène ou un alkyle inférieur, Y est un groupe hydroxy ou acide et n est égal à 1 ou 2 et, de façon spécifique, la description
30 de la p-méthoxycinnamoylsarcosine. On connaît également des amides de l'acide urocanique aptes à absorber la lumière ultra-violette, et notamment le stéarylamide et le dodécylamide de l'acide urocanique (cf CHEMICAL ABSTRACTS Vol. 84, N° 22, 31 mai 1976, page 346, N° 155513c et Brevet français
35 AJINOMOTO N° 2 204 628). Il n'y est cependant fait aucune

mention de ce que les amides décrits pourraient ou non constituer un filtre absorbant simultanément ou non les UVA et les UVB ou de ce qu'ils pourraient ou non pénétrer dans le sang à travers la barrière dermo-épidermique.

5 Contrairement à cela, les amides de l'acide p-méthoxycinnamique et les amides de l'acide urocanique de formules III et IV ci-dessus conformes à l'invention, sont des filtres solaires qui non seulement ne se dégradent pratiquement pas ou se dégradent peu sous l'action des enzymes
10 cutanées, mais en outre adhèrent pendant de longues durées à la surface de la peau, sans être éliminées par l'eau des bains de mer ou autres ou la transpiration, et ne pénètrent pas à travers la peau dans le circuit circulatoire sanguin.

Les dérivés objet de l'invention, possèdent des
15 propriétés de filtres solaires intéressantes. Ils présentent un maximum d'efficacité au niveau de leur capacité d'absorption ultra-violette. Leur spectre d'absorption présente un maximum d'absorption aux environs de 310 nm, zone des UVB érythématogènes.

20 Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des
25 exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne consti-
30 tuent en aucune manière une limitation.

EXEMPLES

EXEMPLE I : N(méthoxy-4 cinnamoyl) pipéridine.

Première étape : Synthèse du chlorure d'acide para-méthoxy-cinnamique.

35 Dans un ballon muni d'un tube réfrigérant, 20 g

d'acide para-méthoxycinnamique, 30 g de chlorure de thionyle et 200 ml de benzène sont portés à ébullition. Après 8h de reflux, le solvant est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu de chlorure de thionyle est éliminé de la même manière par évaporations et reprises successives par du benzène.

Deuxième étape : Réaction du chlorure d'acide avec la pipéridine.

Dans un erlenmeyer, 1,96 g du chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène. 2 ml de pipéridine y sont ajoutés. Après évaporation à sec sous vide le résidu est repris dans de l'acide chlorhydrique N et extrait au chloroforme. La solution chloroformique est successivement lavée avec une solution aqueuse de HKCO_3 à 10% et avec de l'eau. Elle est ensuite recueillie, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit obtenu est précipité dans du cyclohexane et filtré. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (1/3 : 2/3), 2,15 g de cristaux blancs sont isolés (Rdt : 78%).

- 20 - P.F. = 92°C.
- Spectre UV (CHCl_3): maximum 295 nm.
- Spectre IR (KBr) : Les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante pipéridine sont présentes ainsi que le
- 25 carbonyle amide à 1635 cm^{-1} .
- Spectre RMN (CDCl_3) : Présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et pipéridine.
- 30 - Constante chromatographique : sur couche mince de silice MERCK 60F254. Spot unique : $R_f = 0,78$; Solvant de migration : benzène, chloroforme, méthanol (20 : 10 : 5) : A.
- P.M. : 245 (déterminé par spectrométrie de masse).

EXEMPLE IIEster méthylique de N(méthoxy-4 cinnamoyl) L-méthionine

Dans un erlenmeyer, 1,96 g de chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 1,99 g d'ester méthylique de L-méthionine sont ajoutés progressivement. Le mélange obtenu est filtré. Après évaporation à sec sous vide (15 mm Hg) du filtrat, le résidu est repris dans de l'acide chlorhydrique N et extrait au chloroforme. La solution chloroformique est successivement lavée avec une solution aqueuse de HKCO_3 à 10% et avec de l'eau. Elle est ensuite recueillie, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit obtenu est précipité dans du cyclohexane et filtré. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (1:1), 2,53 g de cristaux blancs sont isolés (Rdt = 78%).

- P.F. = 95°C.
- Spectre U.V. (CHCl_3) : maximum 309 nm
- Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante ester méthylique de L-méthionine sont présentes ainsi que le carbonyle amide à 1650 cm^{-1} .
- Spectre RMN (CDCl_3) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique de L-méthionine.
- Constante chromatographique ; spot unique
Rf = 0,76 (solvant A)
- P.M. : 323 (déterminé par spectrométrie de masse).

EXEMPLE IIIEster méthylique de N-(méthoxy-4 cinnamoyl) L-cystéine.

Dans un erlenmeyer, 1,96 g de chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 1,72 g d'ester méthylique de L-cystéine sont ajoutés progressivement. Le mélange obtenu

11

est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans de l'eau, agité pendant 2h et filtré. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (1:1) 2,21 g de cristaux blancs sont isolés (Rdt = 78%).

- 5 - P.F. = 159°C.
 - Spectre U.V. (CHCl₃) : maximum 314 nm.
 - Spectre IR (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante ester méthylique de L-cystéine sont
10 présentes ainsi que le carbonyle amide à 1650
 cm⁻¹.
 - Spectre RMN (CDCl₃). Présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique de L-cystéine.
15 - Constante chromatographique : spot unique
 Rf = 0,83 (solvant A)

EXEMPLE IV

Diester méthylique de N,N'-di(méthoxy-4 cinnamoyl) L-cystine

20 Dans un erlenmeyer, 3,93 g de chlorure d'acide
para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 3,41 g de diester méthylique de cystine sont ajoutés progressivement.

 La synthèse du produit est ensuite réalisée en suivant le même mode opératoire que celui utilisé pour
25 l'exemple II. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (2/3:1/3) 4,46 g de cristaux blancs sont isolés (Rdt 76%).

- P.F. = 110°C.
 - Spectre UV (CHCl₃) : maximum 309 nm
30 - Spectre IR (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante diester méthylique de L-cystine sont présentes ainsi que le carbonyle amide à
 1650 cm⁻¹.

35

12

- Spectre RMN (CDCl_3) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et diester méthylique de L-cystine.
- Constante chromatographique : spot unique
- 5 Rf : 0,71 (solvant A).
- P.M. : 588 (déterminé par spectrométrie de masse)
- Ion majoritaire 262 correspondant à la partie cystéinyl-para-méthoxycinnamique désulfurée.

EXEMPLE V10 Ester méthylique de S-méthyl N-(méthoxy-4 cinnamoyl) L-cystéine

Dans un erlenmeyer, 1,96 g de chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 1,49 g d'ester méthylique de S-méthyl L-cystéine sont ajoutés progressivement. La syn-
15 thèse du produit est ensuite réalisée en suivant le même mode opératoire que celui utilisé pour l'exemple II. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (1:1) 2,28 g de cristaux blancs sont isolés (Rdt : 74%).

- P.F. = 98°C.
- 20 - Spectre U.V. (CHCl_3) : maximum 306 nm
- Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante ester méthylique de S-méthyl L-cystéine sont présentes ainsi que le carbonyle amide à
25 1650 cm^{-1} .
- Spectre RMN (CDCl_3) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique de S-méthyl L-cystéine.
- 30 - Constante chromatographique : spot unique
Rf = 0,81 (solvant A).

EXEMPLE VI : Ester méthylique de S-benzyl N-(méthoxy-4 cinnamoyl) L-cystéine

Dans un erlenmeyer, 1,96 g de chlorure d'acide para-
35 méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en pré-

sence de 2,8 ml de triéthylamine. 2,25 g d'ester méthylique de S-benzyl L-cystéine sont ajoutés progressivement. Le mélange obtenu est filtré. Le filtrat est acidifié en présence d'acide chlorhydrique N. La solution benzénique est
5 recueillie et alcalinisée avec une solution aqueuse de HKCO_3 à 10%. Il y a précipitation de l'amide que l'on recueille par filtration. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (1:1), 2,61 g de cristaux blancs sont isolés (Rdt 68%).

- 10 - P.F. = 128°C
 - Spectre U.V. (CHCl_3) : maximum 310 nm
 - Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la
15 composante ester méthylique de S-benzyl L-cystéine sont présentes ainsi que le carbonyle amide à 1650 cm^{-1} .
 - Spectre R.M.N. (CDCl_3) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique de
20 S-benzyl L-cystéine.
 - Constante chromatographique : spot unique
 $R_f = 0,63$ (solvant A).

EXEMPLE VII

Ester méthylique de N-(méthoxy-4 cinnamoyl) L-tyrosine

- 25 Dans un erlenmeyer, 1,96 g de chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 1,95 g d'ester méthylique de L-tyrosine sont ajoutés progressivement. Le mélange obtenu est évaporé à sec sous vide. Le résidu est
30 repris dans de l'eau, agité pendant 2h et filtré. Le résidu obtenu est repris dans une solution de HCO_3K à 10%, agité puis extrait au chloroforme. La solution chloroformique est recueillie, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit obtenu est précipité dans du cyclohexane et
35 filtré. Après recristallisation dans un mélange éthanol

95°-eau (1:1) 2,53 g de cristaux blancs sont isolés
(Rdt : 74%).

- P.F. = 197°C.
- Spectre U.V. (CHCl_3) : maximum 312 nm
- 5 - Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante ester méthylique de L-tyrosine sont présentes ainsi que le carbonyle amide à 1650 cm^{-1} .
- 10 - Spectre R.M.N. (CDCl_3) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique de L-tyrosine.
- Constante chromatographique : spot unique
- 15 Rf = 0,72 (solvant A).

EXEMPLE VIII

Ester méthylique d'acide (méthoxy-4 cinnamoyl) imidazolyl-4 propénoïque-2 (amide de l'acide para-méthoxycinnamique et de l'ester méthylique de l'acide urocanique).

- 20 Dans un erlenmeyer, 1,96 g de chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 1,52 g d'ester méthylique d'acide urocanique sont ajoutés progressivement. Le mélange obtenu est filtré. Le précipité est repris dans
- 25 de l'acétone anhydre et filtré. Le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans de l'acide chlorhydrique N et extrait au chloroforme. La solution chloroformique est successivement lavée avec une solution aqueuse de H_2CO_3 à 10% et avec de l'eau. Elle est ensuite recueillie, séchée sur
- 30 sulfate de magnésium et évaporée. Le produit obtenu est précipité dans du benzène et filtré. Après recristallisation dans un mélange éthanol 95°-eau (2/3:1/3) 2,14 g de cristaux jaune vif sont isolés (Rdt : 72%).
- P.F. = 208°C.
 - 35 - Spectre U.V. (Ethanol 100°) : maximum 350 nm

- 5 - Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante ester méthylique de l'acide urocanique sont présentes ainsi que le carbonyle amide à 1650 cm^{-1} .
- 10 - Spectre R.M.N. ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO} - d_6$) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique d'acide urocanique.
- Constante chromatographique : spot unique
 $R_f = 0,61$ (solvant A).

EXEMPLE IX

Amide de l'acide para-méthoxycinnamique et de l'ester méthylique de glutathion oxydé.

- 15 Dans un erlenmeyer, 393 mg de chlorure d'acide para-méthoxycinnamique sont dissous dans 20 ml de benzène en présence de 2,8 ml de triéthylamine. 668 mg d'ester méthylique de glutathion oxydé sont ajoutés progressivement. La synthèse du produit est ensuite réalisée en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple II. Après recristallisation dans
- 20 un mélange éthanol 95°-eau (1:1) 501 mg de cristaux blancs sont isolés (Rdt : 51 %).
- P.F. = 124°C .
- Spectre U.V. (CHCl_3) : maximum 309 nm
- 25 - Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques de la composante para-méthoxycinnamique et de la composante ester méthylique de glutathion oxydé sont présentes.
- Spectre R.M.N. (CDCl_3) : présence des signaux caractéristiques des deux composantes para-méthoxycinnamique et ester méthylique de glutathion oxydé.
- 30 - Constante chromatographique : $R_f = 0,57$
(solvant A)

- Spectrométrie de masse : ionisation chimique.
Dérivatisation avec du Méthélute.
m/e 536, m/e 537, m/e 538 : ions caractéristiques
correspondant à la rupture du pont disulfure.

5 EXEMPLE X

N-[(1H imidazolyl-4)-3 oxo-1 propenyl-2] pipéridine

Première étape : Synthèse du chlorhydrate de chlorure d'acide
urocanique.

Elle est réalisée de manière analogue à celle du
10 chlorure de l'acide para-méthoxycinnamique en présence de
deux moles de chlorure de thionyle pour une mole d'acide.

Deuxième étape : Réaction du chlorure d'acide avec la
pipéridine.

Dans un erlenmeyer, 500 mg de chlorhydrate de
15 chlorure d'acide, 0,4 ml de triéthylamine et 0,6 ml de pipé-
ridine sont mélangés dans 20 ml de benzène. Après 15 minutes
d'agitation, le mélange est filtré. Le filtrat est évaporé
à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu est repris
dans 5 ml d'acétone anhydre et filtré. On recueille 100 mg
20 de cristaux blancs (Rdt : 19%).

- P.F. = 164°C.

- Spectre U.V. (CHCl₃) : maximum 285 nm

- Spectre I.R. (KBr) : les bandes caractéristiques
des composantes urocanique et pipéridine sont
25 présentes ainsi que le carbonyle amide à
1650 cm⁻¹.

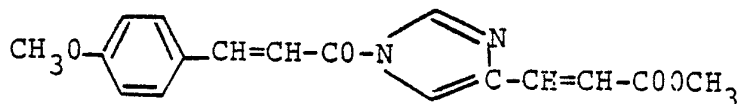
- Spectre R.M.N. (CDCl₃) : présence des signaux
caractéristiques des deux composantes urocanique
et pipéridine.

30 - Constante chromatographique : Rf : 0,33
(solvant A).

EXEMPLE XI

Amide de l'acide para-méthoxycinnamique et du méthylester de l'acide transurocanique.

En procédant comme décrit à l'exemple VIII on
5 prépare l'amide de formule



10 qui est capable d'absorber simultanément les UVA et les UVB.
COMPOSITION DERMO-PHARMACEUTIQUE CONTENANT L'UN DES FILTRES SOLAIRES FAISANT L'OBJET DE CETTE INVENTION.

Le filtre solaire est incorporé à la concentration
5% dans une émulsion qui peut avoir par exemple la compo-
15 sition suivante :

Paraffine	12 g
Mono- et distéarate de PEG (Téfose 1500)	7 g
Acide stéarique	1 g
Alcool cétylique	0,5 g
20 Glycéride palmitostéarique polyoxyéthyléné (Labrafil M 2130)	3 g
Eau	q.s.p 100 g

En utilisant des homogénats de peau de rat tels
que décrits précédemment, on n'a pas observé de dégradation
25 des amides selon les exemples I, III à XI, tandis que l'amide
de l'exemple II subit une dégradation de 30 %.

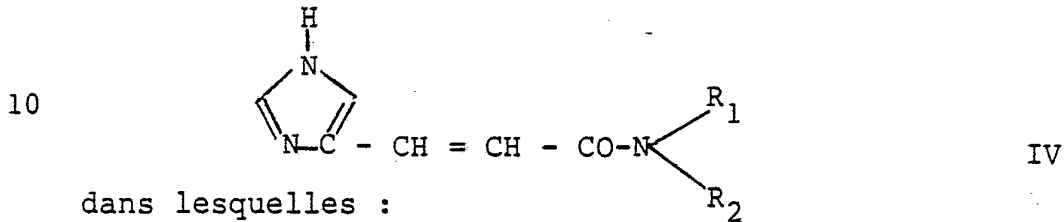
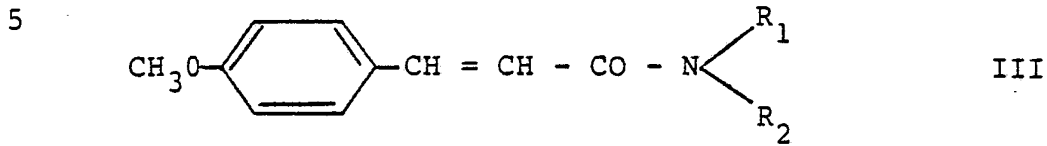
Il en résulte que à l'exception de la N-(méthoxy-
4-cinnamoyl)-L méthionine, qui est légèrement dégradée par
les enzymes cutanés, les amides conformes à l'invention
30 sont stables à la surface de la peau.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'inven-
tion ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en
oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être
décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au con-
35 traire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du
technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la
portée, de la présente invention.

18

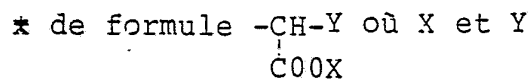
REVENDICATIONS

1.- Amides de l'acide para-méthoxycinnamique et de l'acide urocanique caractérisés en ce qu'ils répondent à l'une des formules III et IV ci-après :

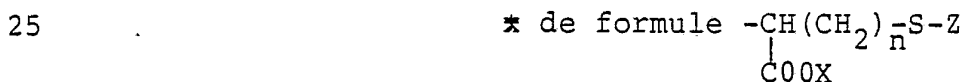


dans lesquelles :

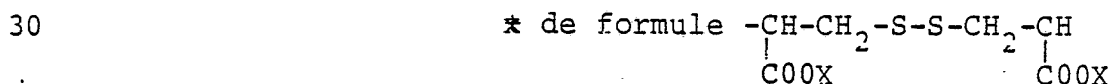
- les double-liaisons éthyléniques peuvent exister soit sous la forme trans, soit sous la forme cis,
- 15 - R_1 et R_2 peuvent être de l'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle, sous réserve que R_1 ne soit pas un atome d'hydrogène lorsque R_2 est un groupe alkyle,
- R_1 et R_2 peuvent former avec l'atome d'azote un groupe cycloalkyle hétérocyclique substitué, ou non substitué autre
- 20 que la pipéridine
- R_1 ou R_2 peuvent aussi être un groupe :



peuvent être un groupe alkyle ou un groupe aryle,

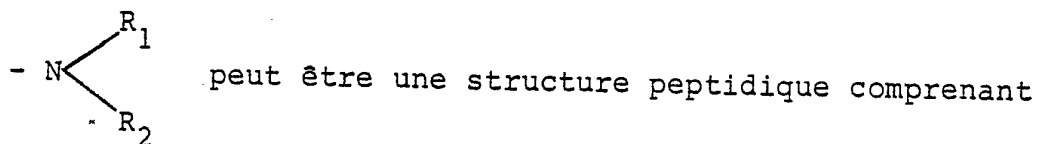
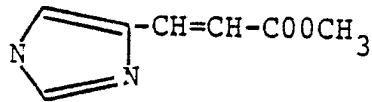
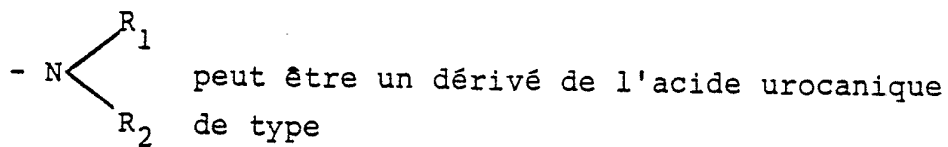


où Z peut être l'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle et où n est un nombre entier compris entre 1 et 6 mais de préférence égal à 1 ou 2,



sur lequel sont fixées deux molécules de chromophores filtrantes du type acide para-méthoxycinnamique ou acide urocanique,

35



deux ou plusieurs acides aminés dont les fonctions acide ou amine terminales ou ramifiées peuvent être libres ou engagées dans des groupements esters ou amides, à condition que dans le cas des composés de formule IV, la structure peptidique soit autre que celle d'un sel.

20 2.- Amides selon la revendication 1, caractérisés

en ce que N $\begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$ représente une amine primaire ou secondaire linéaire, ramifiée ou cyclique.

25 3.- Amides selon la revendication 1, caractérisés

en ce que N $\begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$ représente un acide aminé ou un peptide non soufré du type de la L-tyrosine ou de la L-histidine.

30 4.- Amides selon la revendication 1 caractérisés

en ce que N $\begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$ représente un acide aminé ou un peptide

soufré du type de la méthionine, de la cystéine, de la S-méthyl-
35 cystéine, de la S-benzylcystéine, de la cystine, du

glutathion, du glutathion oxydé.

5.- Amides de formule III selon la revendication 1,

5 caractérisés en ce que N $\begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ représente l'acide transuroca-
nique.

6.- Amides selon la revendication 1, caractérisés

10 en ce que N $\begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ représente un peptide de structure tyrosine-
acide glutamique.

7.- Procédé pour l'obtention des dérivés selon l'une
quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il
consiste à faire réagir du chlorure d'acide para-méthoxycinna-
15 mique ou du chlorhydrate de chlorure d'acide urocanique sur une
amine ou sur une amine d'un ester d'acide aminé ou d'un pep-
tide soufré ou non soufré.

8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé
en ce que l'on prépare le chlorure d'acide en faisant réagir
20 du chlorure de thionyle sur l'acide, dans un solvant organique,
puis l'on fait réagir sur le chlorure d'acide obtenu, un
composé à fonction amine primaire ou secondaire, dans un
solvant organique, en présence de triéthylamine.

9.- Filtres solaires caractérisés en ce qu'ils
25 comprennent en tant que constituant actif, au moins un amide
selon l'une quelconque des formules III et/ou IV suivant la
revendication 1.

10.- Filtres solaires, caractérisés en ce que leur
constituant actif est un amide selon l'une quelconque des
30 revendications 4 à 6.

11.- Compositions dermo-pharmaceutiques ou cosméto-
logiques caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre
d'ingrédient actif, un composé selon l'une quelconque des re-
vendications 1 à 6, en combinaison avec un véhicule approprié.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 86/00108

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ³ C 07 C 103/84; C 07 C 149/243; C 07 D 233/64; C 07 D 295/18; A 61 K 7/42		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ³	C 07 C 103/00 C 07 C 149/00 C 07 D 233/00	A 61 K 7/42 C 07 D 295/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	Chemical Absteacts, Vol. 59, No. 7, 30 September 1963, Columbus, Ohio, (US), see columns 7316, 7317 & JP, A, 18098 (JU-JU-KESHOHIN) 16 November 1960	1-3 9 11
X	Chemical Abstracts, Vol. 84, No. 22, 31 May 1976, Columbus, Ohio, (US) see page 346, No. 155513c & JP, A, 7533986 (AJINOMOTO CO., INC.) 02 April 1975	1-3, 9-11
X	FR, A, 2545355 (KAO CORP.) 09 November 1984, see claims; pages 5, 6	1-3, 9-11
X	FR, A, 2204628 (AJINOMOTO) 24 May 1974, see claims	1-3, 9-11
X	DE, A, 2015447 (LIPHA) 15 October 1970, see claims	1-3
X	Chemical Abstracts, Vol. 94, No. 9, 02 March 1981, Columbus, Ohio, (US) L. Ren-Li et al.: 'Chemical Structure -physiological activity relation in cinnamamides and their analogs. II. Relation between chemical structure and anticonvulsant effect', see page 26, abstract 57968s & Pei-Ching I Hsueh Yuan Hsueh Pao 1980, 12(3), 153- 7	1-3
X	Chemical Abstracts, Vol. 73, No. 19, 09 November 1970, Columbus, Ohio, (US) J.L.Pousset et al.: 'Isolation of urocanylglycine, a urinary derivative of histidine', see page 139, abstract 96092n & Bull Soc. Chim. Biol. 1970, 52(4), 450-2	1-3
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
12 June 1986 (12.06.86)	14 July 1986 (14.07.86)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	DE, A, 2932923 (HELENA RUBINSTEIN) 19 February 1981, see claims	1, 9-11

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

 INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 86/00108 (SA 12708)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 26/06/86

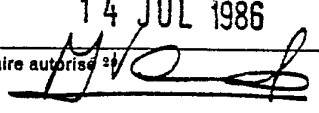
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2545355	09/11/84	JP-A- 59196813	08/11/84
		DE-A- 3415413	15/11/84
		GB-A- 2141626	03/01/85
		JP-A- 60190713	28/09/85
FR-A- 2204628	24/05/74	DE-A- 2354635	09/05/74
		US-A- 3929819	30/12/75
		GB-A- 1425597	18/02/76
		JP-A- 49069666	05/07/74
DE-A- 2015447	15/10/70	NL-A- 7004638	06/10/70
		FR-A- 2040181	22/01/71
		GB-A- 1268894	29/03/72
		CH-A- 525189	15/07/72
		US-A- 3659014	25/04/72
		CH-A- 527167	31/08/72
		US-A- 3780102	18/12/73
		BE-A- 748214	30/09/70
		CA-A- 969193	10/06/75
		SE-B- 390020	29/11/76
DE-A- 2932923	19/02/81	None	

For more details about this annex :
 see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 86/00108

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB. ³ : C 07 C 103/84; C 07 C 149/243; C 07 D 233/64; C 07 D 295/18; A 61 K 7/42		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁴		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB. ³ :	C 07 C 103/00 C 07 C 149/00 C 07 D 233/00	A 61 K 7/42 C 07 D 295/00
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
X	Chemical Abstracts, volume 59, no. 7, 30 septembre 1963, Columbus, Ohio, (US), voir colonnes 7316, 7317 & JP, A, 18098 (JU-JU KESHOHIN) 16 novembre 1960 --	1-3,9-11
X	Chemical Abstracts, volume 84, no. 22, 31 mai 1976, Columbus, Ohio, (US) voir page 346, no. 155513c & JP, A, 7533986 (AJINOMOTO CO., INC.) 2 avril 1975 --	1-3,9-11
X	FR, A, 2545355 (KAO CORP.) 9 novembre 1984, voir revendications; page 5,6 --	1-3,9-11
X	FR, A, 2204628 (AJINOMOTO) 24 mai 1974, voir revendications --	1-3,9-11
X	DE, A, 2015447 (LIPHA) 15 octobre 1970, voir revendications --	1-3
		./.
<p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁵</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ²	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale ³	
12 juin 1986	14 JUL 1986	
Administration chargée de la recherche internationale: ¹	Signature du fonctionnaire autorisé ²¹	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	M. VAN MOL 	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS 14 (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, 16 avec indication, si nécessaire des passages pertinents 17	N° des revendications visées 18
X	Chemical Abstracts, volume 94, no. 9, 2 mars 1981, Columbus, Ohio, (US) L. Ren-Li et al.: "Chemical structure-physiological activity relation in cinnamamides and their analogs. II. Relation between chemical structure and anticonvulsant effect", voir page 26, résumé 57968s & Pei-Ching I Hsueh Yuan Hsueh Pao 1980, 12(3), 153-7	1-3
X	Chemical Abstracts, volume 73, no. 19, 9 novembre 1970, Columbus, Ohio, (US) J.L. Pousset et al.: "Isolation of urocanylglycine, a urinary derivative of histidine", voir page 139, résumé 96092n & Bull Soc. Chim. Biol. 1970, 52(4), 450-2	1-3
A	DE, A, 2932923 (HELENA RUBINSTEIN) 19 février 1981, voir revendications	1,9-11

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 86/00108 (SA 12708)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 26/06/86

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
FR-A- 2545355	09/11/84	JP-A- 59196813	08/11/84
		DE-A- 3415413	15/11/84
		GB-A- 2141626	03/01/85
		JP-A- 60190713	28/09/85
FR-A- 2204628	24/05/74	DE-A- 2354635	09/05/74
		US-A- 3929819	30/12/75
		GB-A- 1425597	18/02/76
		JP-A- 49069666	05/07/74
DE-A- 2015447	15/10/70	NL-A- 7004638	06/10/70
		FR-A- 2040181	22/01/71
		GB-A- 1268894	29/03/72
		CH-A- 525189	15/07/72
		US-A- 3659014	25/04/72
		CH-A- 527167	31/08/72
		US-A- 3780102	18/12/73
		BE-A- 748214	30/09/70
		CA-A- 969193	10/06/75
		SE-B- 390020	29/11/76
DE-A- 2932923	19/02/81	Aucun	

Pour tout renseignement concernant cette annexe :
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82