



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 665 352 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 K 31/12
C 07 C 49/747

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

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 3017/85

⑦③ Titulaire(s):
Centre International de Recherches
Dermatologiques C.I.R.D., Valbonne (FR)

⑳ Date de dépôt: 11.07.1985

③① Priorité(s): 12.07.1984 FR 84 11075

⑦② Inventeur(s):
Shroot, Braham, Antibes (FR)
Lang, Gérard, Epinay-sur-Seine (FR)
Maignan, Jean, Tremblay-les-Gonnesse (FR)

㉑ Brevet délivré le: 13.05.1988

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 13.05.1988

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ **Nouvelles compositions pharmaceutiques et cosmétiques contenant comme ingrédient actif la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9, et procédé de préparation de l'ingrédient actif.**

⑤⑦ On décrit des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques contenant comme ingrédient actif la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9.

REVENDEICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, comme ingrédient actif, la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9.
2. Compositions cosmétiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, comme ingrédient actif, la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9.
3. Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées par le fait que la concentration de l'ingrédient actif est de 0,01 à 70% en poids.
4. Compositions selon l'une des revendications 1 et 3, caractérisées par le fait que l'ingrédient actif est en association avec un véhicule approprié pour l'administration par voie entérale ou parentérale.
5. Compositions selon la revendication 4, caractérisées par le fait qu'elles se présentent sous la forme de comprimés, de granulés, de sirops, de gélules, de capsules, de suspensions buvables, de poudres ingérables, ou sous forme de solutions ou de suspensions injectables.
6. Compositions selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées par le fait qu'elles contiennent l'ingrédient actif en association avec un véhicule approprié pour l'administration par voie topique.
7. Compositions selon l'une des revendications 1, 2, 3 et 6, caractérisées par le fait qu'elles se présentent sous la forme de pommades, d'onguents, de crèmes, de gels, de teintures, de solutions, de lotions, de sprays, de suspensions, de poudres micronisées ou de shampooings.
8. Utilisation de la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9 pour préparer des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.
9. Utilisation de la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9 pour préparer des compositions pharmaceutiques destinées au traitement des tumeurs cancéreuses, du psoriasis et des verrues.
10. Utilisation de la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9 pour préparer des compositions pharmaceutiques destinées au traitement des rhumatismes, des dermatoses, de l'eczéma, des dermatites séborrhéiques ou pelliculaires, et des brûlures du soleil.
11. Procédé de préparation de la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9, caractérisé par le fait que l'on fait réagir le phényllithium sur la dihydroxy-1,8 anthraquinone, en présence d'un solvant organique anhydre, puis que l'on soumet la trihydroxy-1,8,10 phényl-10 anthrone-9 obtenue à l'action d'un agent réducteur.
12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé par le fait que ledit agent réducteur est un sel stanneux, l'étain ou le zinc.

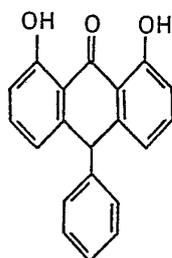
DESCRIPTION

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions cosmétiques ou pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de ce composé.

La dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9 est un composé connu par l'article de O.E. SCHULTZ et H.H. SCHULTZE-MOSGAU, *Archiv der Pharmazie* 298, 273-281 (1965).

La dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9 répond à la formule:



(I)

Préparée selon le procédé de l'invention, elle se présente sous la forme d'un solide cristallisé ayant un point de fusion de 193-194° C alors que dans l'article susmentionné, le point de fusion indiqué est de 290° C.

- 5 Le procédé de l'invention est caractérisé par le fait que l'on fait agir le phényllithium sur la dihydroxy-1,8 anthraquinone en présence d'un solvant organique anhydre, tel que le tétrahydrofurane, pour former la trihydroxy-1,8,10 phényl-10 anthrone-9, puis que l'on soumet cette dernière à l'action d'un agent réducteur pour obtenir la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9.

L'agent réducteur est par exemple un sel stanneux, ou un métal tel que l'étain ou le zinc.

- 10 On a maintenant découvert que ce composé possède des propriétés cytostatiques et anti-inflammatoires permettant de l'utiliser en cosmétologie, notamment dans l'hygiène corporelle et capillaire, et en médecine humaine ou vétérinaire, notamment comme agent antiprolifératif pour la préparation de compositions destinées au traitement des tumeurs cancéreuses, du psoriasis et des verrues, et en tant qu'agent anti-inflammatoire pour la préparation de compositions destinées au traitement des rhumatismes, des dermatoses, de l'eczéma, des dermatites séborrhéiques ou pelliculaires et des brûlures du soleil.

L'invention a donc également pour objet de nouvelles compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, comme ingrédient actif, la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9.

Ces compositions contiennent l'ingrédient actif en association avec un véhicule approprié pour l'administration par voie entérale, topique, ou parentérale.

- 15 Dans ces compositions, la concentration de l'ingrédient actif varie généralement de 0,01 à 70% en poids, en fonction notamment du mode d'administration ou d'application.

Les compositions pharmaceutiques administrées par voie entérale ou parentérale peuvent se présenter sous la forme de comprimés, de granulés, de gélules, de capsules, de sirops, de suspensions buvables, de poudres ingérables, ou encore sous la forme de solutions ou de suspensions injectables.

- 20 Pour l'administration par voie topique, les compositions de l'invention peuvent se présenter sous la forme de pommades, d'onguents, de teintures, de solutions, de lotions, de crèmes, de gels, de sprays, de suspensions, de poudres micronisées ou de shampooings. Ces compositions peuvent contenir en outre des additifs inertes ou pharmacologiquement actifs, par exemple des liants, des charges, des diluants, des épaississants, des conservateurs, etc.

Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles.

La posologie varie notamment en fonction de l'affection traitée et de la forme d'administration.

- 25 Pour la voie entérale ou parentérale, on administre généralement de 0,005 à 5 g d'ingrédient actif par jour chez l'adulte, en une ou plusieurs fois.

Par voie topique, en fonction de l'effet thérapeutique ou cosmétologique recherché, on applique par exemple, sur les zones de peau à traiter, 1 à 5 g d'une composition contenant 0,01 à 5 g d'ingrédient actif pour 100 g de composition.

En raison des propriétés antiprolifératives et anti-inflammatoires du composé de formule I, les compositions de l'invention peuvent être utilisées notamment dans le traitement de l'eczéma, du psoriasis, des dermatoses, des dermatites séborrhéiques, pelliculaires, des brûlures du soleil et des rhumatismes, et dans le traitement des cancers, notamment des leucémies et des mélanomes.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Dans ces exemples, l'ingrédient actif (appelé composé de formule I ou composé I) a été préparé de la façon suivante.

65 *Préparation du composé de formule I*

- a) *Préparation de la phényl-10 trihydroxy-1,8,10 anthrone-9*

Dans un réacteur de deux litres muni d'une agitation mécanique,

d'une arrivée d'argon, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'introduction, on place 30 g de dihydroxy-1,8 anthraquinone et 2 l de tétrahydrofurane anhydre. La solution obtenue est alors refroidie à -70°C .

A cette température, l'antraquinone est cristallisée. On ajoute alors sous agitation, en 30 minutes, une solution qui contient 4 équivalents de phényllithium.

La température est maintenue pendant tout le temps de l'addition entre -60 et -70°C . A la fin de l'addition, on contrôle sur un échantillon prélevé que toute la dihydroxy-1,8 anthraquinone est transformée. A cette température, on acidifie le milieu réactionnel par ajout de 400 cm^3 d'acide acétique, puis on laisse le mélange revenir à la température ambiante. Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. Le produit obtenu, sous la forme d'une masse huileuse, cristallise par agitation dans l'eau.

Les cristaux obtenus sont essorés, lavés au dichlorométhane puis séchés. On obtient ainsi 32 g de cristaux jaunes que l'on recristallise dans le méthanol. Le produit a un point de fusion de 216°C .

Analyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$:

Calculé: C 75,46 H 4,43 O 20,10%

Trouvé: C 75,48 H 4,35 O 19,95%

b) Préparation de la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone

Dans un réacteur de 2 l muni d'une agitation mécanique et d'une arrivée d'argon, on introduit 50 g de phényl-10 trihydroxy-1,8,10 anthrone-9, puis 200 g de chlorure stanneux broyé et 2 l d'acide acétique.

A ce mélange, agité à la température ambiante, on ajoute alors goutte à goutte, en 30 minutes, 200 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. La disparition de la phényl-10 trihydroxy-1,8,10 anthrone-9 est suivie par chromatographie sur couche mince. Après environ deux heures, la réaction de réduction est terminée. La dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone précipitée dans le milieu est essorée, lavée à l'eau et séchée. On obtient ainsi 42 g de cristaux jaune clair. Le filtrat est versé sur un mélange de 1 l d'eau et de 1 kg de glace pilée. Le reste du produit précipite, il est essoré, lavé à l'eau et séché. On isole ainsi une quantité supplémentaire de 4 g du produit attendu.

La dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone-9 ainsi obtenue est pure. Elle a un point de fusion de $193-194^{\circ}\text{C}$.

Analyse pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$:

Calculé: C 79,45 H 4,66 O 15,87%

Trouvé: C 79,25 H 4,71 O 16,00%

La structure de la dihydroxy-1,8 phényl-10 anthrone est confirmée par spectrographie de masse où l'on observe sur le spectre le pic parent à m/e: 302 par ionisation directe et à m/e: 303 par ionisation chimique à l'isobutane correspondant à $\text{M} + \text{H}^+$. Ces résultats sont en accord avec la masse molaire de 302 g du produit.

Le spectre de RMN confirme également cette structure. On observe en particulier un singulet à 5,30 p.p.m. dont l'intégration correspond à un proton. C'est celui qui est lié au carbone en position 10 du noyau anthrone.

Le signal des onze protons aromatiques est un multiplet dont le δ est de 6,60 à 7,50 p.p.m. (11).

Enfin, le spectre présente un autre singulet à 12,40 p.p.m., qui disparaît par échange à l'eau lourde et dont l'intégration correspond bien aux deux protons des groupements hydroxyles dans les positions 1 et 8.

Exemple 1

Onguent (suspension)

Composé I	1,60 g
Vaseline Codex, q.s.p.	100,00 g

Exemple 2

Onguent éliminable à l'eau (suspension)

Composé I	1,00 g
-----------	--------

Polyéthylène glycol 400	60,00 g
Polyéthylène glycol 4000	25,00 g
Huile de vaseline	100,00 g

Exemple 3

Crème (suspension eau-dans-l'huile) non ionique

Composé I	1,50 g
Eucérine anhydre*	40,00 g
Conservateur, q.s.	
Eau déminéralisée, q.s.p.	100,00 g

* Eucérine anhydre: Mélange d'alcools de lanoline émulsifs et de cires et d'huiles raffinées à base d'hydrocarbures, vendu par la société BDF Médical.

Exemple 4

Crème (suspension huile-dans-l'eau) anionique

Composé I	1,50 g
Dodécyl sulfate de sodium	0,78 g
Propanediol-1,2	1,56 g
Alcool cétylique	19,50 g
Huile de vaseline épaisse	19,50 g
Conservateurs, q.s.	
Eau déminéralisée stérile, q.s.p.	100,00 g

Exemple 5

Gel anhydre hydrophobe

Composé I	1,000 g
Aérosil 200 (silice vendue par DEGUSA)	7,000 g
Myristate d'isopropyle, q.s.p.	100,00 g

Exemple 6

Suspension aqueuse gélifiée

Composé I	0,10 g
Propylène glycol	10,00 g
Hydroxypropylcellulose	2,00 g
Conservateur, q.s.	
Eau déminéralisée, q.s.p.	100,00 g

Exemple 7

Comprimé de 0,8 g

Composé I	0,500 g
Amidon de froment	0,205 g
Phosphate bicalcique	0,040 g
Lactose	0,040 g
Talc	0,010 g
Stéarate de magnésium	0,005 g

Exemple 8

Gélule de 0,46 g

a) Formule de la poudre	
Composé I	0,30 g
Amidon de maïs	0,06 g
Stéarate de magnésium	0,01 g
Saccharose, q.s.p.	0,46 g

b) La poudre est conditionnée dans une gélule composée de gélatine et de TiO_2 .

Exemple 9

Suspension buvable en ampoules de 10 ml

Composé I	0,10 g
Glycérine	2,40 g
Sorbitol à 70%	2,00 g
Saccharose	0,10 g
Parahydroxybenzoate de sodium	0,08 g
Arôme, q.s.	
Eau purifiée, q.s.p.	10,00 ml

*Exemple 10**Granulés*

Composé I	0,300 g
Saccharose	1,680 g
Alginate de sodium	0,020 g
Eau purifiée	0,400 g

La pâte obtenue par mélange des quatre constituants est granulée par voie humide puis séchée et répartie en sachets de 2 g.

*Exemple 11**Etude des propriétés pharmacologiques**A) Etude de l'activité anti-inflammatoire par voie topique*

Cette activité a été étudiée chez le rat dans le test de l'œdème de l'oreille provoqué par l'huile de croton. Le protocole est celui décrit par G. Tonelli et al. *Endocr.* 77, 625-634 (1965).

Le composé étudié a été appliqué soit en suspension dans la vaseline, à raison de 1,5% en poids de principe actif, soit dans une crème huile-dans-l'eau de formule suivante:

- 1,5% de composé de formule I
- 40,0% d'Eucérine anhydre
- Eau: complément jusqu'à 100%

On a appliqué dans chaque cas une quantité de composition correspondant à 1,5 mg de principe actif.

Les résultats sont les suivants:

Posologie mg/kg	Activité		
	Temps médian de survie (en jours)		$\frac{T \times 100}{C}$
	Animaux testés (T)	Animaux témoins (C)	
200	13,7	10,3	133
100	13,7	10,3	133
50	12,3	10,3	119

On considère qu'un produit est actif dans ce test lorsque le rapport

$$\frac{T \times 100}{C} > 120 \text{ environ}$$

Cette étude a montré que le composé de formule I est actif à partir de 50 mg/kg et que la dose optimale se situe à 100 mg/kg environ.

*Exemple de produits capillaires au DT 198**Exemple 12**Shampooing en deux parties à mélanger extemporanément*

a) Phase traitante en ampoules autocassables de verre remplies à 7,5 g sous atmosphère inerte.

Formulation:

Composé I	1,00 g
Dibutyl phtalate, q.s.p.	100,00 g

Autres formulations:

Composé I	0,50 g
Butoxane M20, q.s.p.	100,00 g

Composé I

Miglyol 812 (triglycérides des acides capriques capryliques, vendu par la société Dynamit Nobel) q.s.p.

Composé I	0,50 g
Myristate d'isopropyle, q.s.p.	100,00 g

b) Phase lavante en flacon souple rempli à 22,5 g avec bouchon à embout applicateur.

L'application de la composition à la vaseline a permis de diminuer l'œdème de 36% par rapport au témoin non traité.

L'application de la composition sous forme de crème a permis de faire régresser l'œdème de 50% par rapport au témoin.

B) Activité cytostatique

La méthode utilisée est celle décrite par Jacques et Reichert, dans le «British Journal of Dermatology», 105, supplément 20, pp. 45-48 (1981). Cette méthode permet d'étudier la diminution de l'incorporation de thymidine tritiée dans une culture de fibroblastes de peau humaine en phase exponentielle de croissance.

Le produit étudié est ajouté à diverses concentrations croissantes.

On détermine la dose $K_{0,5}$ qui est la dose, exprimée en micromoles/litre, nécessaire pour diminuer de 50%, par rapport aux cultures non traitées, l'incorporation de thymidine tritiée.

Avec le composé de formule I on a déterminé que $K_{0,5} = 4$ micromoles/l.

C) Activité antitumorale

Le principe du test est le suivant:

On implante une tumeur chez des souris par injection intrapéritonéale de 10^6 cellules à leucémie lymphocytaire, souche P 388, dans 0,1 ml de fluide ascitique dilué, le jour d'implantation de la tumeur étant considéré comme le jour 0.

Le traitement consiste à administrer une fois par jour pendant 5 jours à compter du jour 1 le produit étudié, à diverses doses.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

Dodécane diol polyglycidolé à 3,5 moles de glycidol, vendu sous la dénomination NI 170	20,00 g
Condensat d'époxydes en C_{16} sur PEG 3000 (dans le rapport 150/100) vendu sous la dénomination DV 281	1,75 g
Acide citrique à 50% dans l'eau, q.s.p.	pH 3
NaOH (1M), q.s.p.	pH 4,5
Eau, q.s.p.	100,00 g

On applique le mélange extemporané sur le cuir chevelu mouillé. On laisse pauser 15 minutes. On émulsionne le shampooing en ajoutant l'eau petit à petit. On rince abondamment.

*Exemple 13**Lotion avant shampooing*

En ampoules de verre autocassables remplies à 10 g sous atmosphère inerte.

Formulation:

Composé I	0,10 g
Butoxane M20 (composé de l'exemple 1 de la demande de brevet français 84 13253), q.s.p.	100,00 g

Autres formulations:

a) Composé I	0,05 g
Miglyol 812, q.s.p.	100,00 g

 b) Composé I | 0,20 g |

Myristate d'isopropyle, q.s.p.	100,00 g
--------------------------------	----------

On applique la lotion raie par raie sur le cuir chevelu sec. On laisse pauser 15 minutes. On rince et on lave les cheveux avec un shampooing approprié.