

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

①① N° de publication : **3 143 345**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
②① N° d'enregistrement national : **22 13443**  
⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 8/49 (2023.01), A 61 Q 19/02, C 07 D 213/82**

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②② Date de dépôt : 15.12.22.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 21.06.24 Bulletin 24/25.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL SA — FR.

⑦② Inventeur(s) : PREVOT-GUEGUINIAT Amélie et  
SEXTIUS Peggy.

⑦③ Titulaire(s) : L'OREAL SA.

⑤④ **Utilisation d' au moins un composé Thiopyridinone  
ou de compositions le comprenant pour améliorer  
la fonction barrière de la peau.**

⑤⑦ Utilisation d' au moins un composé Thiopyridinone ou de compositions le comprenant pour améliorer la fonction barrière de la peau

La présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé thiopyridinone ou de compositions le/les compre-

nant pour améliorer la fonction barrière de la peau. Elle  
concerne également un procédé de traitement cosmétique  
comprenant l'application sur la peau dudit ou desdits com-  
posés thiopyridinones ou de compositions les comprenant  
pour améliorer la fonction barrière de la peau

FR 3 143 345 - A1



## **Description**

### **Titre de l'invention : Utilisation d'au moins un composé Thiopyridinone ou de compositions le comprenant pour améliorer la fonction barrière de la peau**

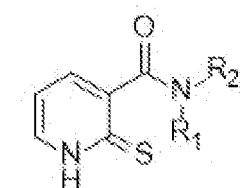
- [0001] La présente invention concerne le domaine des actifs aptes à améliorer la fonction barrière de la peau, pour une application cosmétique et notamment un procédé de traitement cosmétique comprenant l'application d'un composé thiopyridinone ou d'une composition le comprenant, ainsi que leur utilisation cosmétique dans l'amélioration de la fonction barrière de la peau.
- [0002] La peau est la première barrière du corps vis-à-vis de l'environnement extérieur. La peau humaine est constituée de plusieurs compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, le derme, et un compartiment profond, l'hypoderme.
- [0003] L'épiderme humain est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau, notamment le rôle de protection de l'organisme des agressions extérieures, qui est appelé "fonction barrière".
- [0004] L'épiderme est conventionnellement divisé en une couche basale de kératinocytes constituant la couche germinative de l'épiderme, une couche dite épineuse constituée de plusieurs couches de cellules polyédriques disposées sur les couches germinatives, une à trois couches dites granuleuses et enfin la couche cornée (ou stratum corneum), constituée d'un ensemble de couches de kératinocytes au stade terminal de leur différenciation appelés cornéocytes. Les cornéocytes sont des cellules anucléées principalement composés d'une matrice fibreuse contenant des cytokératines, entourée d'une structure très résistante de 15 nm d'épaisseur, appelée enveloppe cornée L'empilement de ces cornéocytes constitue la couche cornée qui est responsable de la fonction de barrière de l'épiderme.
- [0005] La couche cornée constitue une véritable barrière de protection vis à vis des facteurs exogènes et à la perte d'eau endogène. Son bon renouvellement ainsi que la qualité de sa structure sont essentiels pour assurer une barrière efficace vis-à-vis du monde extérieur et limiter les pertes en eau cause de déshydratation, peau sèche (Velarde MC. J. Invest. Dermatol., 2017, 137, 1206). Parmi les acteurs impliqués dans la bonne régulation du stratum corneum se trouve l'enzyme transglutaminase-1 (TGM-1). Son rôle est parfaitement illustré dans l'ichtyose, défaut de la cornification, associée à des mutations de la TGM-1 (Vega VL and Mehta RC, Clin. Insights, 2016, 1-2 ; Herman ML et al, Human Mutat., 2009, 30, 537).

- [0006] La cohésion de l'épiderme en tant que barrière hydrique est assurée grâce aux jonctions serrées entre kératinocytes. Ces jonctions serrées sont constituées de protéines transmembranaires telles que l'occludine (OCL), la claudine (CLDN-1) et sont situées dans la couche granuleuse. D'autres structures, telles que les protéines Zonula occludens (ZO), relient ces protéines transmembranaires au cytosquelette afin de permettre l'échaffaudage cytoplasmique granuleuse (Jin SP et al, J. Dermatol. Sci., 2016, 84, 97 ; Velarde MC, J. Invest. Dermatol., 2017, 137, 1206, Brandner JM et al, Tissue Barrier, 2015, 3, 1).
- [0007] Renforcer la qualité de l'épiderme en privilégiant les jonctions intracellulaires et la cohésion de la couche cornée participe au maintien des fonctions de l'épiderme, à une bonne hydratation.
- [0008] Il subsiste donc un besoin de renforcer la qualité de l'épiderme en privilégiant les jonctions intracellulaires et la cohésion de la couche cornée, qui sont un élément de base permettant de maintenir les fonctions de l'épiderme, une bonne hydratation.
- [0009] Certains composés thiopyridinone ont déjà été proposés dans l'art antérieur, en particulier dans les documents WO2012/080075 et WO2017/102349, à titre d'actifs pour la peau, à des fins de dépigmentation et/ou de blanchiment de celle-ci, et donc pour un effet bien distinct de celui considéré selon l'invention.
- [0010] De manière surprenante, les inventeurs ont en effet démontré les propriétés particulières de composés thiopyridinone ou de compositions les comprenant pour modifier l'abondance des marqueurs CLDN-1 et OCLN sur un modèle de kératinocytes humains normaux en monocouche.
- [0011] L'ensemble de ces propriétés permet donc, avantageusement, d'envisager la mise en oeuvre d'au moins un composé thiopyridinone, ou d'une composition comprenant ledit ou lesdits composé(s) pour améliorer la fonction barrière de la peau.

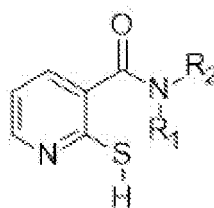
### Résumé de l'invention

- [0012] Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé sélectionné parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges

[0013]



(I)



(I')

- [0014] dans laquelle

- [0015]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0016] a) un atome d'hydrogène, et
- [0017] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou ramifié en  $C_3$ - $C_{10}$  facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0018] i)  $-O-R_3$ , et
- [0019] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0020] et
- [0021]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi
- [0022] a) un atome d'hydrogène,
- [0023] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{12}$  ou ramifié en  $C_3$ - $C_{12}$  ou cyclique en  $C_3$ - $C_8$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0024] i)  $-O-R_3$ ,
- [0025] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0026] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et
- [0027] iv) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$  et
- [0028] c) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$
- [0029] et
- [0030]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0031] a) un atome d'hydrogène, et
- [0032] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou ramifié en  $C_3$ - $C_{10}$  ;
- [0033] ou d'une composition comprenant au moins un tel composé, pour améliorer la fonction barrière de la peau.
- [0034] Il peut être préférable que :
- [0035]  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;
- [0036] ou
- [0037]  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1$ - $C_{10}$ ) ou un groupe alkyle ramifié (en  $C_3$ - $C_{10}$ ), notamment un groupe alkyle linéaire (en  $C_1$ - $C_6$ ) ou un groupe alkyle ramifié (en  $C_3$ - $C_6$ ), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement, éthyle, en particulier ledit groupe alkyle de  $R_1$  n'est pas substitué.
- [0038] Il peut être préférable que :
- [0039]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;
- [0040] ou
- [0041]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1$ - $C_{10}$ ) ou un groupe

alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement, un groupe méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de R<sub>2</sub> n'étant pas substitué.

[0042] Il peut être préférable que :

[0043] R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement, méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i), ii), iii) et iv) tels que définis ci-dessus, de préférence ledit groupe alkyle étant substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi i), ii) et iii), plus préférablement par un ou deux groupes choisis parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) tel que le carboxy.

[0044] Il peut être préférable que :

[0045] R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe cycloalkyle (en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), de préférence un groupe cycloalkyle (en C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) tel que le cyclohexyle ;

[0046] ou

[0047] R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, de préférence un groupe phényle en particulier non substitué.

[0048] Il peut être préférable que :

[0049] R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

[0050] ou

[0051] R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ; en particulier un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), de préférence un groupe alkyle (en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) tel qu'un groupe méthyle.

[0052] Il peut être davantage préférable que :

[0053] R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

[0054] a) un atome d'hydrogène, et

[0055] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0056] i) -O-R<sub>3</sub>, et

[0057] ii) -S-R<sub>3</sub>,

[0058] de préférence facultativement substitué par un ou plusieurs groupes i) ;

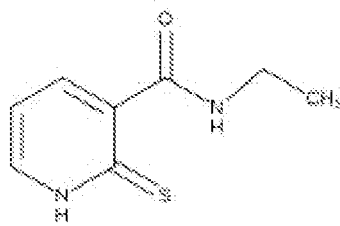
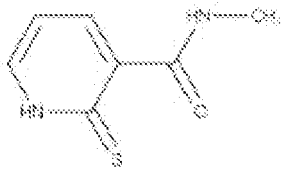
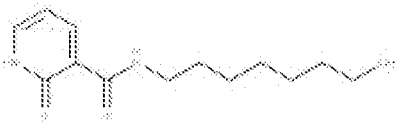
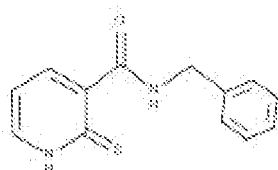
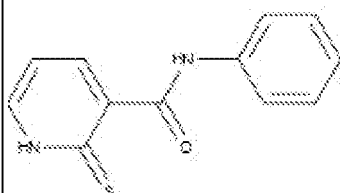
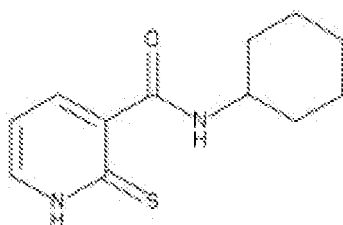
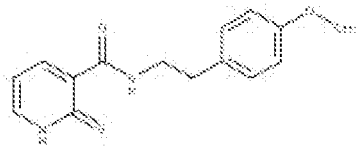
[0059] R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

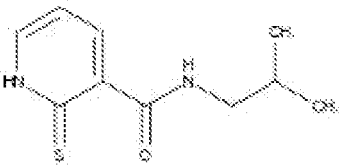
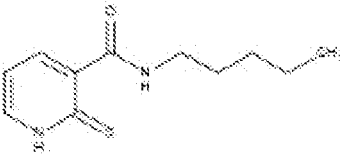
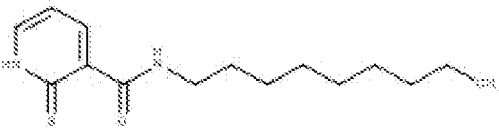
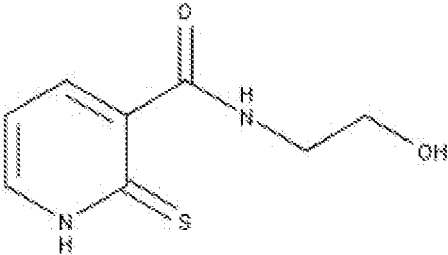
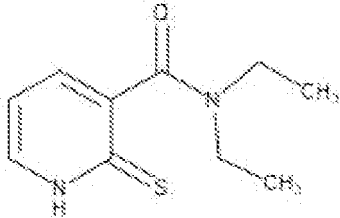
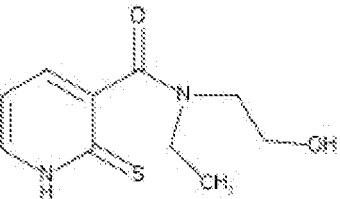
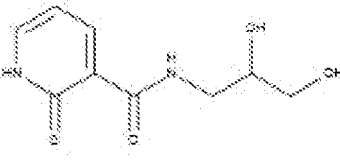
[0060] a) un atome d'hydrogène, et

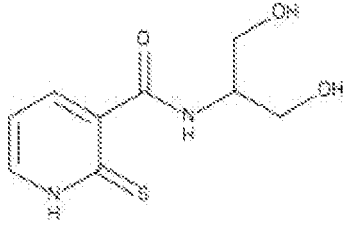
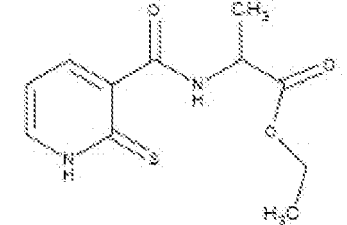
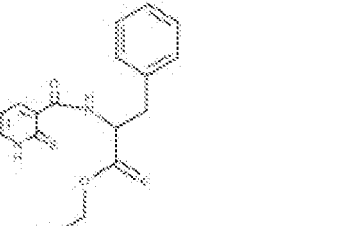
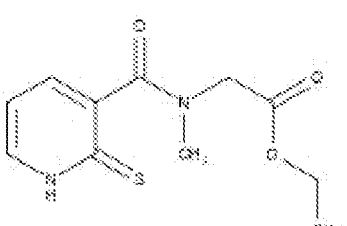
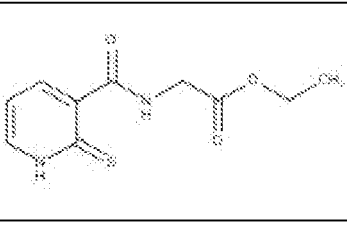
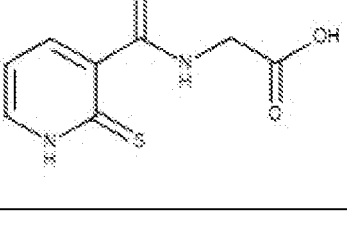
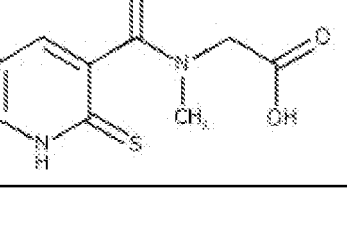
- [0061] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> comme en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0062] i) -O-R<sub>3</sub>,
- [0063] ii) -S-R<sub>3</sub>,
- [0064] iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et
- [0065] iv) un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tels que le méthoxy,
- [0066] de préférence substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i) et iii), de préférence iii) tel que carboxy ; et
- [0067] R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi
- [0068] a) un atome d'hydrogène, et
- [0069] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,
- [0070] préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I'), leurs sels, solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, ont les significations suivantes :
- [0071] R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :
- [0072] a) un atome d'hydrogène, et
- [0073] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i) -OR<sub>3</sub>, plus préférentiellement non substitué ;
- [0074] R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi
- [0075] a) un atome d'hydrogène, et
- [0076] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> comme en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0077] i) -O-R<sub>3</sub>,
- [0078] iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et
- [0079] iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; et
- [0080] R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :
- [0081] a) un atome d'hydrogène ;
- [0082] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle ou éthyle.
- [0083] Le composé thiopyridinone peut être sélectionné parmi les composés 1 à 24 ci-dessous, leurs tautomères, leurs sels, leurs solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, en particulier les composés 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, plus particulièrement, 1, 9, 16, 18,

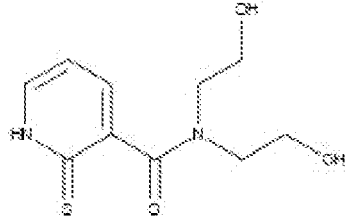
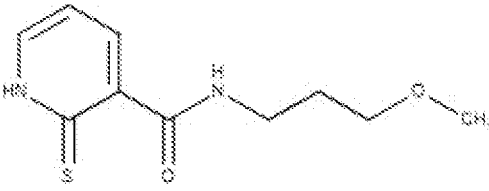
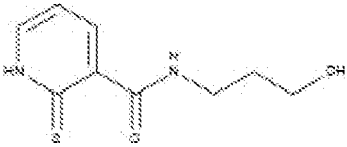
19, 20 ou 21, de préférence, 18, 19, 20 ou 21, et plus préférablement, 20 :

[0084] [Tableaux2]

| N° | Structure                                                                           | Nom chimique                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1  |    | N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                      |
| 2  |    | N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     |
| 3  |    | N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                      |
| 4  |  | N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     |
| 5  |  | N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     |
| 6  |  | N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                 |
| 7  |  | N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |

|    |                                                                                     |                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 8  |    | N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide         |
| 9  |    | N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                   |
| 10 |    | N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                    |
| 11 |   | N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide         |
| 12 |  | N,N-diéthyl<br>2-mercaptonicotinamide                                 |
| 13 |  | N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |
| 14 |  | N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide    |

|    |                                                                                     |                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 |    | N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide   |
| 16 |    | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle          |
| 17 |    | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle   |
| 18 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle |
| 19 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle          |
| 20 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine                     |
| 21 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine            |

|    |                                                                                   |                                                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 22 |  | N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |
| 23 |  | N-(3-méthoxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide     |
| 24 |  | N-butyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                 |

[0085] La quantité du/des composé(s) thiopyridinone dans la composition selon l'invention peut aller de 0,01 % à 10 % en poids, de préférence de 0,05 % à 5 % en poids, plus préférablement de 0,1 % à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0086] Un autre objet de la présente invention est l'utilisation cosmétique d'un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I') tel que décrit ci-dessus ou d'une composition cosmétique le comprenant pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches.

[0087] Selon un autre de ses objets, la présente invention concerne également un procédé de traitement cosmétique comprenant une étape d'application sur la peau d'une composition cosmétique comprenant au moins un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I') tel que décrit ci-dessus pour améliorer la fonction barrière de la peau.

[0088] La présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique comprenant une étape d'application sur la peau d'une composition cosmétique comprenant au moins un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I') tel que décrit ci-dessus pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches.

[0089] **Définitions**

[0090] On entend par « milieu physiologiquement acceptable », un milieu compatible avec la peau, c'est-à-dire lorsqu'il ne génère pas de picotement, tiraillement ou d'inconfort inacceptable pour l'utilisateur.

[0091] Par « la peau », on entend l'ensemble de la peau du corps, et le cuir chevelu et de

manière préférée, la peau du visage, du décolleté, du cou, des bras et avant-bras, des mains voire de manière plus préférée encore, la peau du visage (en particulier du front, nez, joues, lèvres, menton), du décolleté et du cou.

[0092] Par « prévenir » ou « prévention » on entend selon l'invention le fait de réduire le risque de survenue ou de ralentir la survenue d'un phénomène donné, à savoir, réduire le risque d'apparition des signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches.

[0093] Par « traiter » ou « traitement » on entend toute action visant à améliorer le confort, le bien-être d'un individu, ce terme couvre donc aussi bien atténuer, soulager que guérir.

[0094] Par « destinée à être administré par voie topique » on entend une application en surface de la peau considérée.

### Description détaillée de l'invention

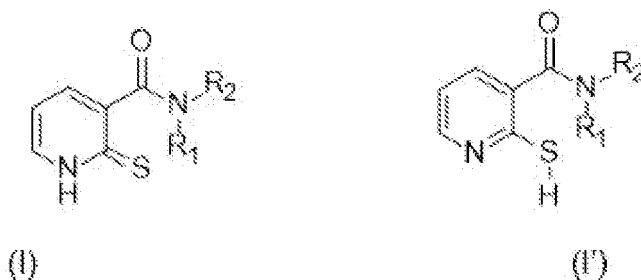
[0095] La présente invention a pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I'), de leurs sels, leurs solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates et/ou leurs mélanges, ou d'une composition le ou les comprenant pour améliorer la fonction barrière de la peau.

[0096] **(Composé thiopyridinone)**

[0097] La composition selon la présente invention comprend au moins un composé thiopyridinone. Deux composés thiopyridinone distincts, et de formule (I) ou (I'), ou plus peuvent être utilisés en combinaison. Ainsi, un seul composé thiopyridinone de formule (I) ou (I') ou une combinaison de différents composés thiopyridinones de formule (I) ou (I') peuvent être utilisés.

[0098] Le ou les composé(s) thiopyridinone(s) sont sélectionnés parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates et leurs mélanges :

[0099]



[0100] dans laquelle

[0101] R<sub>1</sub> désigne un radical choisi parmi

[0102] a) un atome d'hydrogène, et

[0103] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis

parmi

- [0104] i) -O-R<sub>3</sub>, et
- [0105] ii) -S-R<sub>3</sub>,
- [0106] et
- [0107] R<sub>2</sub> désigne un radical choisi parmi
- [0108] a) un atome d'hydrogène,
- [0109] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0110] i) -O-R<sub>3</sub>,
- [0111] ii) -S-R<sub>3</sub>,
- [0112] iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et
- [0113] iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et
- [0114] c) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>
- [0115] et
- [0116] R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi
- [0117] a) un atome d'hydrogène, et
- [0118] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.
- [0119] Ci-après, au sens de la présente invention et sauf indication contraire :
- [0120] - un groupe hydrocarboné "saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" est équivalent à un « groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) » qui correspond à un groupe hydrocarboné saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, de préférence un groupe hydrocarboné linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, et plus préférablement un groupe hydrocarboné linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ; préférentiellement, les groupes linéaires ou ramifiés peuvent être choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle et décyle ; plus préférentiellement, les groupes alkyle saturés, linéaires ou ramifiés, peuvent être choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle et octyle, tels que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle ;
- [0121] - un groupe hydrocarboné saturé « cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> » est un groupe cycloalkyle mono ou bicyclique contenant de 3 à 8 atomes de carbone, et notamment est un groupe cycloalkyle monocyclique en C<sub>5</sub> à C<sub>7</sub> tel qu'un groupe cyclohexyle,
- [0122] - un « radical alcoxy » est un radical alkyl-oxy pour lequel le radical alkyle est un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>, et préférentiellement un radical hydrocarboné en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ;

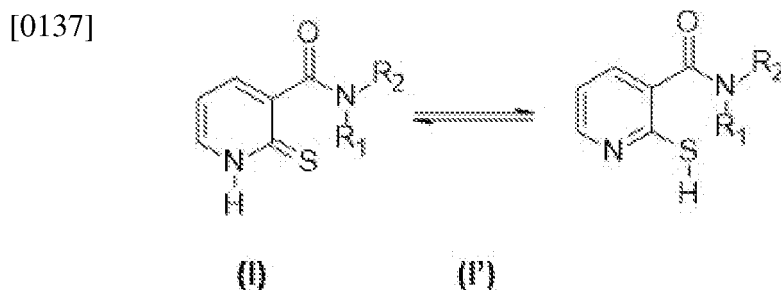
- [0123] - lorsque le groupe alcoxy est facultativement substitué, cela implique que le groupe alkyle est facultativement substitué comme défini ci-dessus ;
- [0124] - un groupe « aryle » représente un groupe à base de carbone, monocyclique ou bicyclique, fusionné ou non, comprenant de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence de 6 à 10 atomes de carbone, et dans lequel au moins un cycle est aromatique ; préférentiellement, le radical aryle est un groupe phényle, biphényle, naphthyle, plus préférentiellement un groupe phényle ;
- [0125] - l'expression « au moins un » est équivalente à l'expression « un ou plusieurs » ; et
- [0126] - le terme « inclusif » pour une plage de concentrations signifie que les limites de cette plage sont incluses dans la plage définie.
- [0127] Les sels des composés de formule (I), (I'), (II), ou (II') tels que définis ci-dessous comprennent les sels classiques non toxiques desdits composés, tels que ceux formés à partir d'un acide organique ou inorganique ou d'une base organique ou inorganique.
- [0128] À titre de sels des composés de formule (I), (I'), (II) ou (II'), on peut citer :
- [0129] - les sels obtenus par addition du composé de formule (I) ou (II) à :
- [0130] - une base minérale, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde de lithium, et le carbonate ou hydrogénocarbonate de sodium, de potassium ou de calcium par exemple ; ou
- [0131] - une base organique telle qu'une alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire, par exemple la triéthylamine ou la butylamine. Cette alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire peut comprendre un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et peut ainsi comprendre, par exemple, une ou plusieurs fonctions alcool. On peut citer en particulier le 2-amino-2-méthylpropanol, l'éthanolamine, la triéthanolamine, le 2-diméthylaminopropanol, le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol et la 3-(diméthylamino)propylamine.
- [0132] On peut également citer les sels d'acides aminés, par exemple lysine, arginine, guanidine, acide glutamique et acide aspartique. Avantageusement, les sels des composés de formule (I) ou (II) (lorsqu'ils comprennent un groupe carboxy) peuvent être choisis parmi les sels de métal alcalin ou alcalino-terreux tels que les sels de sodium, potassium, calcium ou magnésium et les sels d'ammonium.
- [0133] Un « sel d'acide organique ou inorganique » est plus particulièrement choisi parmi les sels choisis parmi un sel dérivé de i) acide chlorhydrique HCl, ii) acide bromhydrique HBr, iii) acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, iv) acides alkylsulfoniques : Alk-S(O)<sub>2</sub>OH tels que l'acide méthanesulfonique et l'acide éthanesulfonique ; v) acides arylsulfoniques : Ar-S(O)<sub>2</sub>OH tels que l'acide benzenesulfonique et l'acide toluènesulfonique ; vi) acide citrique ; vii) acide succinique ; viii) acide tartarique ; ix) acide lactique ; x) acides alcoxysulfoniques : Alk-O-S(O)OH tels que l'acide méthoxy-

sulfonique et l'acide éthoxysulfonique ; xi) acides aryloxysulfoniques tels que l'acide toluénoxsulfonique et l'acide phénoxsulfonique ; xii) acide phosphorique  $H_3PO_4$  ; xiii) acide acétique  $CH_3C(O)OH$  ; xiv) acide triflique  $CF_3SO_3H$  ; et xv) acide tétrafluoroborique  $HBF_4$ .

[0134] Les solvates acceptables des composés décrits dans le mémoire descriptif comprennent les solvates classiques tels que ceux formés lors de la préparation desdits composés du fait de la présence de solvants. On peut citer, à titre d'exemple, les solvates dus à la présence d'eau ou d'alcools linéaires ou ramifiés, tels que l'éthanol ou l'isopropanol.

[0135] Les isomères optiques sont en particulier les énantiomères et les diastéréoisomères.

[0136] Le composé (I') est la forme tautomère du composé (I) lorsqu'un équilibre tautomérique existe selon le schéma suivant :



[0138] Selon un mode de réalisation de la présente invention,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène.

[0139] Selon un mode de réalisation de la présente invention,  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_{10}$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_{10}$ , notamment un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_6$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_6$ ), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement, éthyle. En particulier, ledit groupe alkyle de  $R_1$  n'est pas substitué.

[0140] Selon un mode de réalisation de la présente invention,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène.

[0141] Selon un mode de réalisation de la présente invention,  $R_2$  représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_{10}$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_{10}$ , notamment un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_6$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_6$ ), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de  $R_2$  n'étant pas substitué.

[0142] Selon un mode de réalisation de la présente invention,  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_{10}$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_{10}$ ), notamment un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_6$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_6$ ), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i), ii), iii) et iv) tels que définis ci-dessus. De préférence, ledit groupe alkyle étant substitué par un ou

deux groupes sélectionnés parmi i), ii) et iii), plus préférablement par un ou deux groupes choisis parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) comme carboxy.

[0143] Une autre variante pour le radical  $R_2$  est que ledit groupe alkyle soit substitué par un groupe iv) notamment substitué par un groupe phényle.

[0144] Selon un autre mode de réalisation de la présente invention,  $R_2$  représente un groupe cycloalkyle (en  $C_3-C_8$ ), de préférence un groupe cycloalkyle (en  $C_5-C_7$ ) tel que le cyclohexyle.

[0145] Selon un autre mode de réalisation de la présente invention,  $R_2$  représente un groupe aryle en  $C_5-C_{12}$  facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_8$ , de préférence un groupe phényle en particulier non substitué.

[0146] Selon un mode de réalisation,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

[0147] Selon un autre mode de réalisation,  $R_3$  représente un groupe alkyle saturé, linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ; en particulier un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_6$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_6$ ), de préférence un groupe alkyle (en  $C_1-C_4$ ) tel que le groupe méthyle.

[0148] De préférence, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que leurs hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange

[0149] ont les significations suivantes :

[0150]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi

[0151] a) un atome d'hydrogène, et

[0152] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou ramifié en  $C_3-C_6$  facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0153] i)  $-O-R_3$ , et

[0154] ii)  $-S-R_3$ ,

[0155] de préférence facultativement substitué par un ou plusieurs groupes i) ;

[0156]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi

[0157] a) un atome d'hydrogène ;

[0158] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  tel qu'en  $C_5-C_6$  facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

[0159] i)  $-O-R_3$ ,

[0160] ii)  $-S-R_3$ ,

[0161] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et

[0162] iv) un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  tels que le méthoxy,

- [0163] de préférence substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i) et iii), de préférence iii) tel que carboxy ; et
- [0164]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0165] a) un atome d'hydrogène, et
- [0166] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou ramifié en  $C_3-C_6$
- [0167] Préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou leurs solvates tels que leurs hydrates, seuls ou en mélange
- [0168] ont les significations suivantes :
- [0169]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0170] a) un atome d'hydrogène, et
- [0171] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou ramifié en  $C_3-C_4$  facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i)  $-OR_3$ , plus préférentiellement non substitué ;
- [0172]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi
- [0173] a) un atome d'hydrogène ; et
- [0174] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0175] i)  $-O-R_3$ ,
- [0176] iii)  $-C(O)-O-R_3$ ,
- [0177] iv) un groupe aryle en  $C_5-C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  ; et
- [0178]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0179] a) un atome d'hydrogène, et
- [0180] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou ramifié en  $C_3-C_4$  tel que méthyle ou éthyle.
- [0181] Préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange
- [0182] ont les significations suivantes :
- [0183]  $R_1$  est un atome d'hydrogène ; et
- [0184]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi
- [0185] a) un atome d'hydrogène, et
- [0186] b) un groupe hydrocarboné saturé, linéaire en  $C_1-C_5$  ou ramifié en  $C_3-C_5$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  tel que  $C_5-C_6$  peuvent être identiques ou différents, choisis parmi v)  $-C(O)-O-R_3$ , de préférence substitué par un groupe iii)  $-C(O)-O-R_3$  ;  $R_2$  est plus préférentiellement encore un groupe hydrocarboné saturé, linéaire en  $C_1-C_4$  ou ramifié en  $C_3-C_4$

substitué par un groupe iii)  $-C(O)-OR_3$  ; et

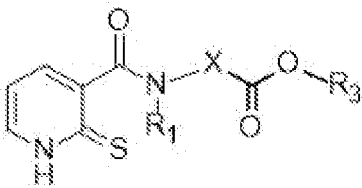
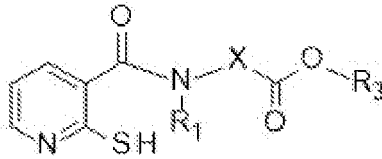
[0187]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi

[0188] a) un atome d'hydrogène, et

[0189] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou ramifié en  $C_3-C_4$  tel que méthyle ou éthyle.

[0190] Selon un autre mode de réalisation préféré, les composés de formule (I) et le tautomère (I') sont sélectionnés parmi les composés de formule (II) ci-dessous et également leurs tautomères de formule (II') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques, et leurs racémates, seuls ou en mélange :

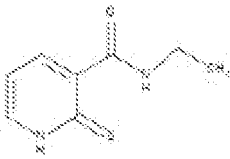
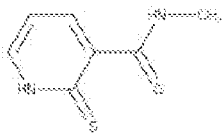
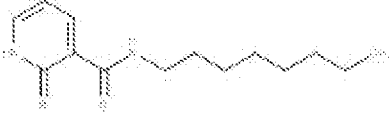
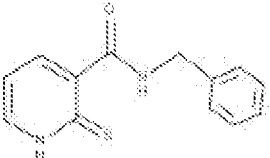
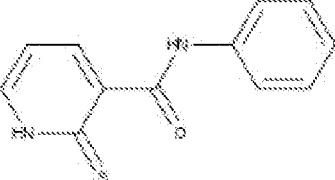
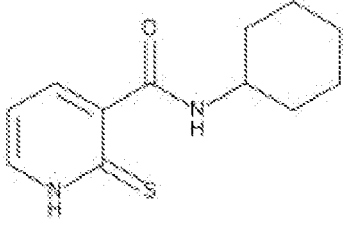
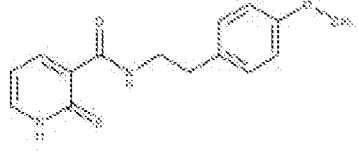
[0191] [Tableaux3]

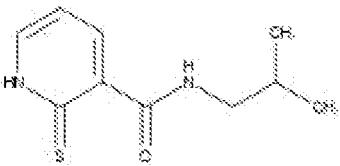
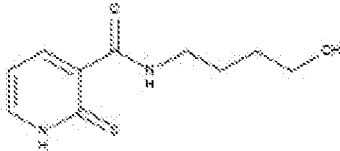
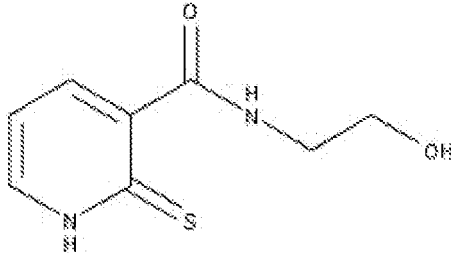
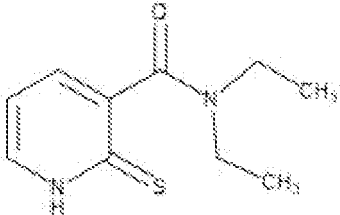
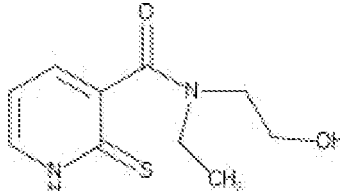
|                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
| (II)                                                                              | (II')                                                                              |

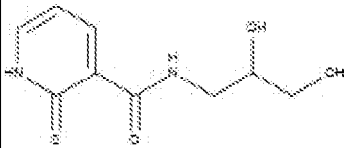
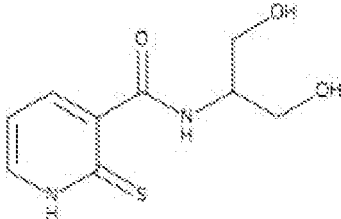
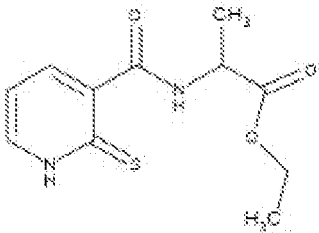
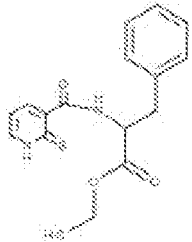
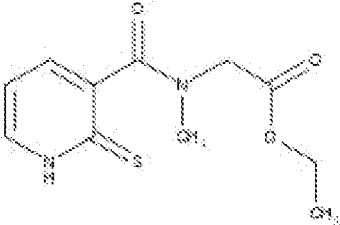
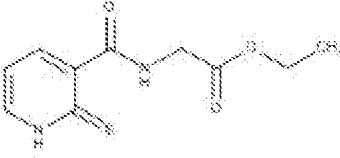
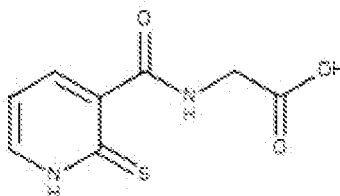
[0192] Dans la formule (II) et (II'),  $R_1$  et  $R_3$  ont la même signification que  $R_1$  et  $R_3$  pour les composés de formule (I) et (I'), et X désigne un radical alkylène  $-(CH_2)_n-$  avec n étant un nombre entier allant inclusivement de 1 à 10, de préférence, allant de 1 à 6, plus préférentiellement, allant de 1 à 4, tel que 1, de préférence,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

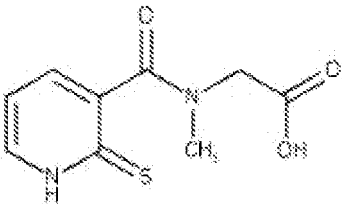
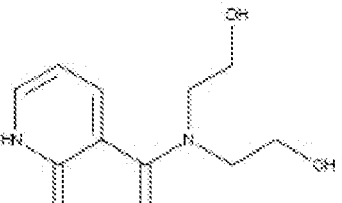
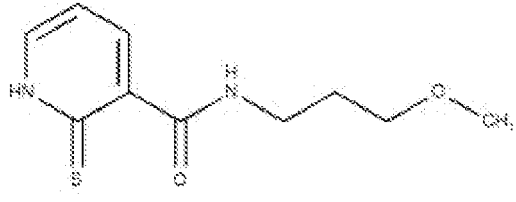
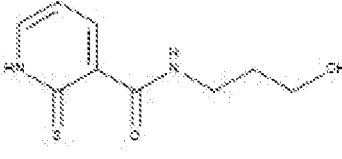
[0193] Parmi les composés de formule (I), les composés suivants sont de préférence utilisés, et leur tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange :

[0194] [Tableaux4]

| N° | Structure                                                                           | Nom chimique                                                            | CAS No.     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1  |    | N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                      | 91859-75-5  |
| 2  |    | N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     | 91859-74-4  |
| 3  |    | N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                      | 91859-77-7  |
| 4  |   | N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     | 91859-79-9  |
| 5  |  | N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     | 104857-16-1 |
| 6  |  | N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                 | 91859-78-8  |
| 7  |  | N-[2-(4-méthoxyphén)yléthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide | 923682-88-6 |

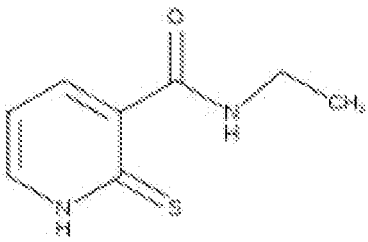
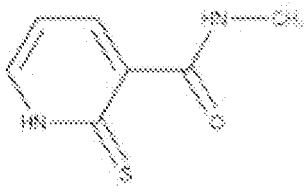
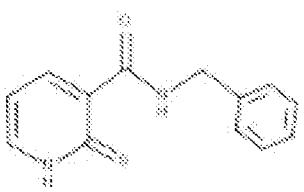
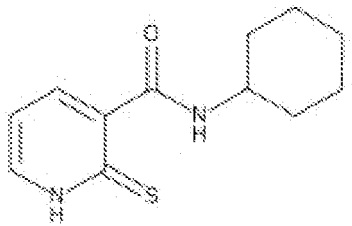
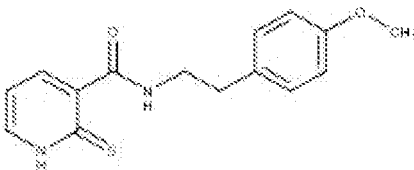
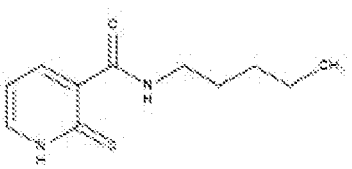
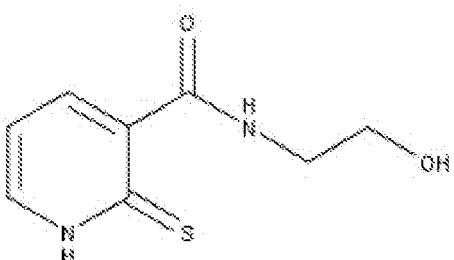
|    |                                                                                     |                                                                       |              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 8  |    | N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide         | 1100027-79-9 |
| 9  |    | N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                   | 330667-57-7  |
| 10 |    | N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                    | 1031149-44-6 |
| 11 |  | N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide         |              |
| 12 |  | N,N-diéthyl 2-mercaptonicotinamide                                    |              |
| 13 |  | N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |              |

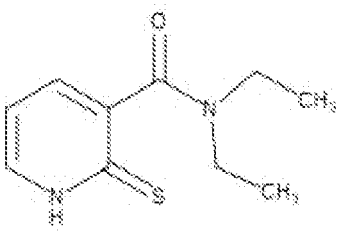
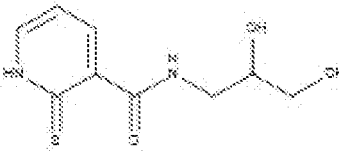
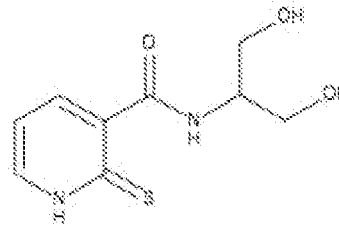
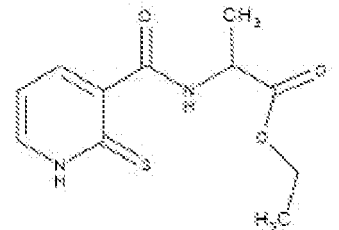
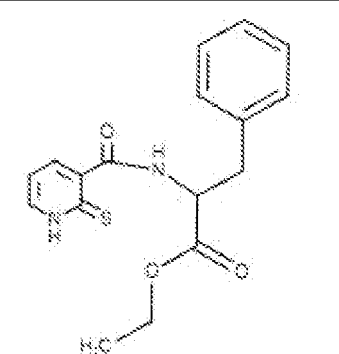
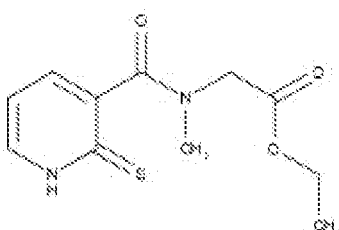
|    |                                                                                     |                                                                            |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--|
| 14 |    | N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide         |  |
| 15 |    | N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide    |  |
| 16 |    | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle           |  |
| 17 |   | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle    |  |
| 18 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinat e d'éthyle |  |
| 19 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle           |  |
| 20 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine                      |  |

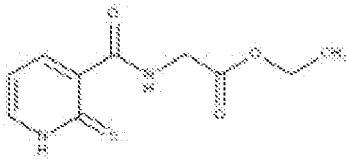
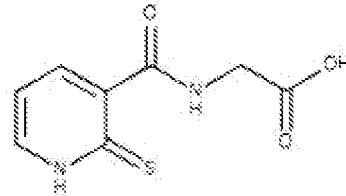
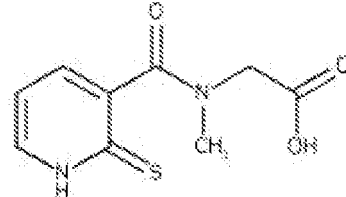
|    |                                                                                     |                                                                    |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--|
| 21 |    | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine     |  |
| 22 |    | N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |  |
| 23 |    | N-(3-méthoxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide     |  |
| 24 |  | N-butyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                 |  |

[0195] Parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

[0196] [Tableaux5]

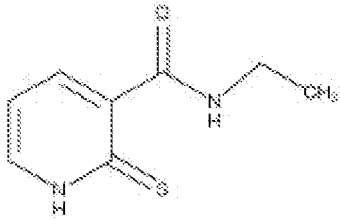
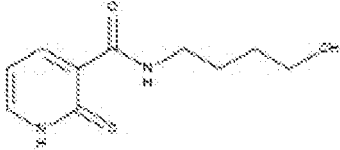
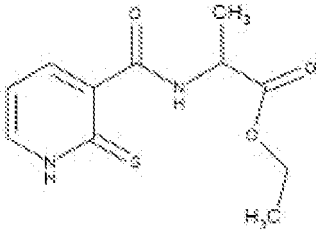
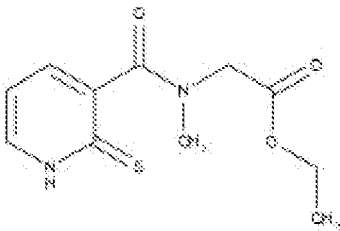
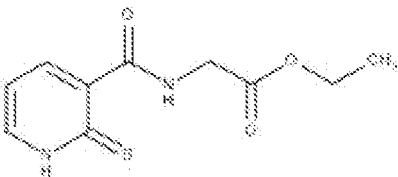
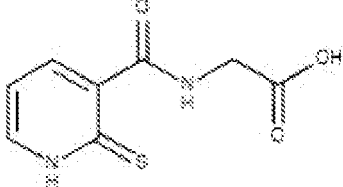
| N° | Structure                                                                           | Nom chimique                                                            | CAS No.     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1  |    | N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                      | 91859-75-5  |
| 2  |    | N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     | 91859-74-4  |
| 4  |   | N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     | 91859-79-9  |
| 6  |  | N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                 | 91859-78-8  |
| 7  |  | N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide | 923682-88-6 |
| 9  |  | N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     | 330667-57-7 |
| 11 |  | N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide           |             |

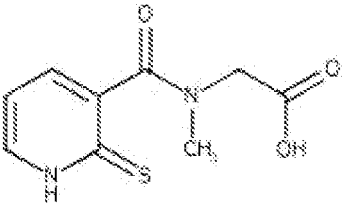
|    |                                                                                     |                                                                           |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--|
| 12 |    | N,N-diéthyl<br>2-mercaptopyridine-3-carboxamide                           |  |
| 14 |    | N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide        |  |
| 15 |    | N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide   |  |
| 16 |   | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle          |  |
| 17 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle   |  |
| 18 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle |  |

|    |                                                                                   |                                                                  |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--|
| 19 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle |  |
| 20 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine            |  |
| 21 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine   |  |

[0197] Plus préférablement, parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

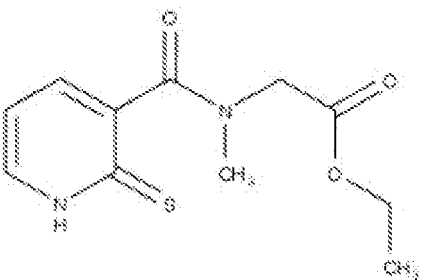
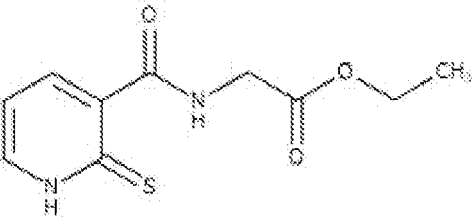
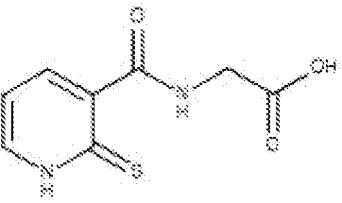
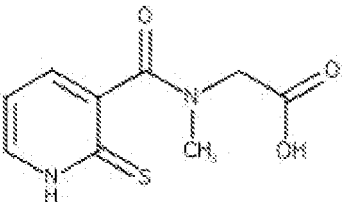
[0198] [Tableaux6]

| N° | Structure                                                                           | Nom chimique                                                              | CAS No.     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1  |    | N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                        | 91859-75-5  |
| 9  |    | N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                       | 330667-57-7 |
| 16 |   | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle          |             |
| 18 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle |             |
| 19 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle          |             |
| 20 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine                     |             |

|    |                                                                                   |                                                                |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--|
| 21 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--|

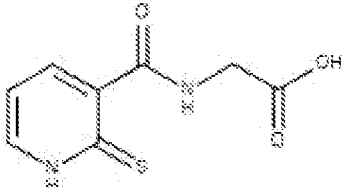
[0199] Encore plus préférablement, parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

[0200] [Tableaux7]

| N° | Structure                                                                           | Nom chimique                                                              | CAS No. |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| 18 |    | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle |         |
| 19 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle          |         |
| 20 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine                     |         |
| 21 |  | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine            |         |

[0201] Dans un mode de réalisation le plus préféré, le composé selon la présente invention est le suivant :

[0202] [Tableaux8]

|    |                                                                                   |                                                       |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--|
| 20 |  | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carboxyl]glycine |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--|

[0203] Tous les composés ci-dessus peuvent être obtenus par un procédé chimique connu de l'homme du métier, à partir de réactifs disponibles dans le commerce.

[0204] Le composé thiopyridinone peut être préparé conformément au procédé décrit, par exemple, dans le document EP-A-3390363 ou WO 2017/102349.

[0205] Le composé thiopyridinone peut être un principe actif ou un composé actif dans les produits cosmétiques ou dermatologiques. Le terme principe ou composé « actif » utilisé ici désigne un ingrédient ou un composé qui a une propriété cosmétique ou dermatologique active

[0206] Composition

[0207] Une composition utilisée selon l'invention comprend notamment au moins un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I') décrit ci-dessus et peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans le domaine cosmétique.

[0208] Elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique, éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux, d'une dispersion d'huiles dans une phase aqueuse, notamment à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des particules polymériques ou mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique, ou bien encore sous la forme d'une poudre, d'un sérum, d'une pâte ou d'un bâtonnet souple ou encore d'un stick. Elle peut être de consistance solide, pâteuse, ou liquide plus ou moins fluide. Elle peut être éventuellement appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut aussi se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick.

[0209] Ainsi, la composition peut comprendre tous les constituants usuellement employés dans l'application et l'administration par voie topique envisagées.

[0210] Une composition selon l'invention peut avantageusement se présenter sous forme d'une émulsion, notamment obtenue par dispersion d'une phase aqueuse dans une phase grasse (E/H) ou d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E), de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, ou de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore d'émulsion multiple (E/H/E ou H/E/H). Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

[0211] La quantité du/des composé(s) thiopyridinone de formule (I) ou (I') dans la com-

position selon la présente invention peut être de 0,01 % en poids ou plus, de préférence de 0,05 % en poids ou plus, et plus préférablement de 0,1 % en poids ou plus, par rapport au poids total de la composition.

[0212] Par ailleurs, la quantité du/des composé(s) thiopyridinone de formule (I) ou (I')- dans la composition selon la présente invention peut être de 10 % en poids ou moins, de préférence de 5 % en poids ou moins, et plus préférablement de 3 % en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.

[0213] La quantité du/des composé(s) thiopyridinone de formule (I) ou (I') dans la composition selon la présente invention peut aller de 0,01 % à 10 % en poids, de préférence de 0,05 % à 5 % en poids, plus préférablement de 0,1 % à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0214] (Agent de correction du pH)

[0215] Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition selon la présente invention peut également comprendre au moins un agent de correction du pH (correcteur de pH). Deux agents de correction du pH ou plus peuvent être utilisés en combinaison. Ainsi, un seul type d'agent de correction du pH ou une combinaison de différents types d'agents de correction du pH peut être utilisé(e).

[0216] En tant qu'agent de correction du pH, on peut utiliser au moins un agent acidifiant et/ou au moins un agent basifiant (agent alcalin).

[0217] L'agent acidifiant peut être un acide monovalent ou polyvalent, tel que divalent.

[0218] Les agents acidifiants peuvent être, par exemple, des acides minéraux (inorganiques) tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, ou des acides organiques tels que des acides carboxyliques, par exemple l'acide tartrique, l'acide citrique et l'acide lactique, ainsi que des acides sulfoniques.

[0219] L'agent basifiant peut être une base monovalente ou polyvalente, telle que divalente.

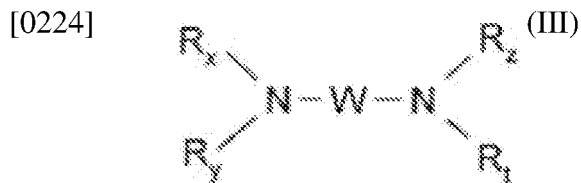
[0220] Les agents basifiants peuvent être minéraux (inorganiques) ou organiques, ou hybrides.

[0221] Les agents basifiants minéraux peuvent être choisis parmi l'ammoniaque aqueuse ; les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que les carbonates de sodium ou de potassium et les bicarbonates de sodium ou de potassium ; les hydroxydes de métal alcalin tels que l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium ; et leurs mélanges.

[0222] Les agents basifiants organiques peuvent être choisis parmi les amines organiques dont le  $pK_b$  à 25°C est inférieur à 12, de préférence inférieur à 10, et encore plus avantageusement inférieur à 6. Il convient de noter qu'il s'agit du  $pK_b$  correspondant à la fonction de plus grande basicité. En outre, les amines organiques ne comprennent aucune chaîne grasse alkyle ou alcényle comprenant plus de dix atomes de carbone.

[0223] L'agent basifiant organique peut être choisi, par exemple, parmi les alcanolamines,

éthylènediamines oxyéthylénées et/ou oxypropylénées, acides aminés et composés amine de formule (III) ci-dessous :



[0225] dans laquelle

[0226] W représente un radical alkylène divalent en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, et facultativement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O et N, et

[0227] R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>z</sub> et R<sub>t</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou aminoalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

[0228] Des exemples de composés amine de formule (III) qui peuvent être cités incluent le 1,3-diaminopropane, le 1,3-diamino-2-propanol, la spermine et la spermidine.

[0229] Le terme « alcanolamine » désigne une amine organique comprenant une fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire, et un ou plusieurs groupes alkyle linéaires ou ramifiés en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> portant un ou plusieurs radicaux hydroxyle.

[0230] Les alcanolamines telles que les monoalcanolamines, les dialcanolamines ou les trialcanolamines comprenant un à trois radicaux hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> identiques ou différents peuvent convenir à la présente invention. Parmi les composés de ce type, on peut citer monoéthanolamine (MEA), diéthanolamine, triéthanolamine, monoisopropanolamine, diisopropanolamine, N-diméthylaminoéthanolamine, 2-amino-2-méthyl-1-propanol, triisopropanolamine, 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol, 3-amino-1,2-propanediol, 3-diméthylamino-1,2-propanediol et tris(hydroxyméthylamino)méthane.

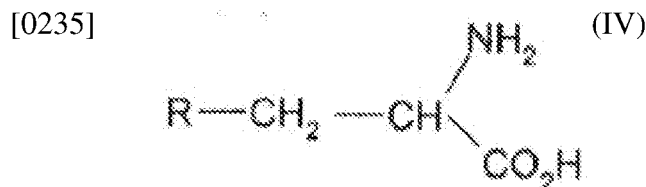
[0231] Les acides aminés qui peuvent être utilisés sont d'origine naturelle ou synthétique, sous leur forme L, D ou racémique, et comprennent au moins une fonction acide choisie plus particulièrement parmi les fonctions acide carboxylique, acide sulfonique, acide phosphonique ou acide phosphorique. Les acides aminés peuvent être sous forme neutre ou ionique.

[0232] Comme acides aminés pouvant être utilisés dans la présente invention, on peut citer notamment l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'alanine, l'arginine, l'ornithine, la citrulline, l'asparagine, la carnitine, la cystéine, la glutamine, la glycine, l'histidine, la lysine, l'isoleucine, la leucine, la méthionine, la N-phénylalanine, la proline, la sérine, la taurine, la thréonine, le tryptophane, la tyrosine et la valine.

[0233] Il peut être préférable que les acides aminés soient des acides aminés basiques

comprenant une fonction amine additionnelle facultativement incluse dans un cycle ou dans une fonction uréido.

[0234] De tels acides aminés basiques peuvent préférablement être choisis parmi ceux correspondant à la formule (IV) ci-dessous :



[0236] dans laquelle

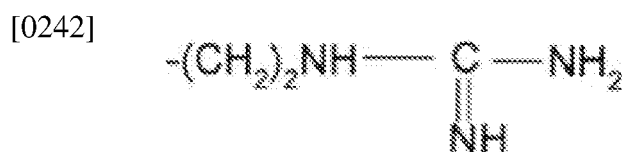
[0237] R représente un groupe choisi parmi :



[0239]  $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ ,

[0240]  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ ,

[0241]  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ , et



[0243] Les composés correspondant à la formule (IV) incluent histidine, lysine, arginine, ornithine et citrulline.

[0244] L'agent basifiant organique peut être choisi parmi les amines organiques de type hétérocyclique. Outre l'histidine qui a déjà été citée dans les acides aminés, on peut citer en particulier pyridine, pipéridine, imidazole, triazole, tétrazole et benzimidazole.

[0245] L'agent basifiant organique peut également être choisi parmi les dipeptides d'acides aminés. Comme dipeptides d'acides aminés pouvant être utilisés dans la présente invention, on peut citer notamment la carnosine, l'ansérine et la baléine.

[0246] L'agent basifiant organique peut également être choisi parmi les composés comprenant une fonction guanidine. Comme amines de ce type pouvant être utilisées dans la présente invention, outre l'arginine, qui a déjà été citée comme acide aminé, on peut citer notamment créatine, créatinine, 1,1-diméthylguanidine, 1,1-diéthyl-guanidine, glycoamine, metformine, agmatine, N-amidinoalanine, acide 3-guanidino-propionique, acide 4-guanidinobutyrique et acide 2-([amino(imino)méthyl]amino)éthane-1-sulfonique.

[0247] Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, l'agent basifiant organique peut être sélectionné parmi les acides aminés, de préférence les acides

aminés basiques, et plus préférablement l'arginine, la lysine, l'histidine ou leurs mélanges. Encore plus préférentiellement, l'agent basifiant organique peut être de l'arginine.

- [0248] Les composés hybrides qui peuvent être cités incluent les sels des amines citées précédemment avec des acides tels que l'acide carbonique ou l'acide chlorhydrique. Le carbonate de guanidine ou le chlorhydrate de monoéthanolamine peuvent en particulier être utilisés.
- [0249] L'agent de correction du pH peut être présent en une quantité de 0,01 % en poids ou plus, de préférence de 0,05 % en poids ou plus, et plus préférablement de 0,1 % en poids ou plus, par rapport au poids total de la composition.
- [0250] L'agent de correction du pH peut être présent en une quantité de 15 % en poids ou moins, de préférence de 10 % en poids ou moins, et plus préférablement de 5 % en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.
- [0251] L'agent de correction du pH peut être présent en une quantité allant de 0,01 % à 15 % en poids, de préférence de 0,05 % à 10 % en poids, et plus préférablement de 0,1 % à 5 % en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.
- [0252] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 4,5 ou plus, et plus préférablement de 5 ou plus.
- [0253] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 6,5 ou moins, et plus préférablement de 6 ou moins.
- [0254] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 4,5 à 6,5, et plus préférablement de 5 à 6.
- [0255] Le pH de la composition signifie le pH de la phase aqueuse de la composition selon la présente invention.
- [0256] Il peut être préférable qu'au moins un tampon ou agent tampon soit également utilisé, comme l'agent de correction du pH, en combinaison avec l'agent acidifiant et/ou l'agent basifiant, afin de stabiliser le pH de la composition selon la présente invention.
- [0257] Comme tampon, on peut utiliser n'importe lequel des tampons communément connus. Par exemple, des sels d'acides ou de bases, de préférence des sels d'acides faibles ou de bases faibles, peuvent être utilisés. Par exemple, le citrate de sodium ou le lactate de sodium peut être utilisé comme tampon, si l'acide citrique ou l'acide lactique est utilisé comme agent acidifiant.
- [0258] (Autres additifs facultatifs)
- [0259] La composition selon la présente invention peut également comprendre un autre (d'autres) additif(s) facultatif(s) quelconque(s) habituellement utilisés dans le domaine de la cosmétique, choisis, par exemple, parmi des solvants, des agents chélateurs, des agents actifs cosmétiques autres que le composé thiopyridinone, tels que des huiles, des conservateurs, et leurs mélanges.

- [0260] Cela fait partie des opérations ordinaires pour l'homme du métier d'ajuster la nature et la quantité des additifs facultatifs ci-dessus qui peuvent être présents dans la composition selon la présente invention de telle manière que les propriétés cosmétiques souhaitées ne soient pas affectées par ceux-ci.
- [0261] À titre de solvants, on peut citer un ou plusieurs solvants organiques cosmétiquement acceptables, qui peuvent être des alcools : en particulier les alcools monovalents tels que l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool benzylique et l'alcool phényléthylique ; les diols tels que l'éthylène glycol, le propylène glycol et le butylène glycol ; et les éthers tels que les éthers monométhylique, monoéthylique et monobutylique d'éthylène glycol, l'éther monométhylique, monoéthylique et monobutylique de propylène glycol, et les éthers monométhylique, monoéthylique et monobutylique de butylène glycol.
- [0262] Le(s) solvant(s) organique(s) peu(ven)t être présent(s) en une concentration de 0,01 % à 30 % en poids, de préférence de 0,1 % à 20 % en poids et plus préférentiellement, de 1 % à 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0263] Les compositions, notamment cosmétiques, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de l'invention comprennent généralement un milieu physiologiquement acceptable.
- [0264] Préférentiellement, la composition selon l'invention présente une teneur en eau allant de 20% à 95% en poids, encore mieux de 40% à 90% en poids par rapport au poids total de la composition.
- [0265] Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels ingrédients et/ou actifs complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses du composé thiopyridinone selon l'invention, ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.
- [0266] Ledit ou lesdits composés thiopyridinone de formule (I) ou (I'), ou ladite composition les contenant sont mis en œuvre, dans le cadre d'une utilisation ou d'un procédé selon l'invention, par voie topique.
- [0267] Les compositions selon l'invention pourront être appliquées directement sur la peau ou, de façon alternative, sur des supports cosmétiques de type occlusif ou non occlusif, destinés à être appliqués de façon localisée sur la peau. A titre d'exemples de supports cosmétiques, non limitatifs, on peut notamment citer un patch, une lingette, un roll-on et un stylo.
- [0268] La composition peut être rincée ou non après avoir été appliquée sur la peau.
- [0269] Utilisations et procédé de traitement cosmétique
- [0270] La présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique comprenant une étape d'application sur la peau d'au moins un composé thiopyridinone selon l'invention ou d'une composition le ou les comprenant, pour améliorer la fonction barrière de la peau.

- [0271] En outre, un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation cosmétique d'au moins un composé thiopyridinone tel que défini selon l'invention ou d'une composition le ou les comprenant, pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches ainsi qu'un procédé de traitement cosmétique comprenant une étape d'application sur la peau d'au moins un composé thiopyridinone selon l'invention ou d'une composition le ou les comprenant, pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches.
- [0272] Ainsi, selon l'invention, la mise en œuvre d'au moins un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I') ou d'une composition le ou les comprenant permet d'exercer des effets bénéfiques pour traiter ou prévenir les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches, tel que l'altération du microrelief.
- [0273] Une mise en œuvre cosmétique de l'invention s'adresse donc uniquement aux défauts esthétiques de la peau, et n'exerce donc pas d'effet thérapeutique.
- [0274] La présente invention vise une mise en œuvre cosmétique non-thérapeutique de soin de la peau d'au moins un composé thiopyridinone de formule (I) ou (I'), ou d'une composition en particulier cosmétique comprenant ledit ou lesdits composés thiopyridinone.
- [0275] Par « soin », on entend un soin non thérapeutique susceptible de produire un effet esthétique sans pour autant prévenir ou corriger un dysfonctionnement pathologique de la peau.
- [0276] Surface de la peau
- [0277] La surface de la peau humaine n'est pas lisse. Elle présente un relief se traduisant par des lignes fines, distinctes des rides, observables à la loupe chez l'enfant et à l'œil nu chez les personnes âgées. Ces lignes fines ou sillons s'entrecroisent de sorte à former des structures de formes polygonales, à savoir le microrelief de la peau.
- [0278] Le nombre et la profondeur des sillons constituant le microrelief de la peau peuvent être affectés par de nombreux facteurs extérieurs ou internes.
- [0279] Avantageusement, un composé thiopyridinone selon l'invention, ou une composition comprenant ledit composé thiopyridinone, peut être utilisé pour prévenir et/ou traiter une altération de l'état de surface de la peau, en particulier consécutive à une altération de la fonction barrière de la peau.
- [0280] Plus particulièrement encore, un composé thiopyridinone selon l'invention, ou une composition comprenant ledit composé thiopyridinone peut être utilisé pour prévenir et/ou traiter une altération du microrelief de la peau, pour réduire le nombre de sillons du microrelief de la peau, pour lisser la surface de la peau, pour prévenir et/ou traiter une irrégularité de surface de la peau, en particulier pour prévenir et/ou traiter un état de rugosité de la peau, ou pour réduire la profondeur des sillons du microrelief de la peau.

- [0281] Peau sèche
- [0282] Une des fonctions du Stratum Corneum est de capter et retenir l'eau contenue dans l'épiderme, et toute altération de sa structure et/ou de sa fonction, notamment consécutive ou associée à une altération de la fonction barrière de la peau, pourra se traduire par des modifications de l'hydratation cutanée. L'hydratation est apportée à la peau par l'eau des couches profondes et par la sueur. Un déséquilibre de l'hydratation de la peau peut se traduire par de profondes conséquences tout autant physiologiques que cosmétiques.
- [0283] Sur le plan physiologique, une peau sèche est souvent associée à une baisse du taux d'hydratation cutanée ainsi qu'à une modification du processus de maturation du Stratum Corneum. Sur le plan sensoriel, une peau sèche peut être caractérisée par une sensation de tiraillement et/ou de tension cutanée.
- [0284] Un composé thiopyridinone selon l'invention, ou une composition comprenant ledit composé thiopyridinone, peut particulièrement convenir pour prévenir et/ou traiter une peau sèche et/ou des signes cutanés associés à la peau sèche.
- [0285] Quelle qu'en soit l'origine, une peau atteinte de sécheresse cutanée peut présenter, généralement, les signes suivants : aspect rugueux au toucher et écailleux, ainsi qu'une souplesse et une élasticité diminuées
- [0286] Selon un mode de réalisation, une utilisation cosmétique de l'invention peut avantageusement convenir pour prévenir et/ou traiter les peaux sèches ou fragiles, et la xérose hivernale.
- [0287] Selon un mode de réalisation, une utilisation cosmétique de l'invention peut avantageusement convenir pour prévenir et/ou traiter les sensations de tiraillements associées aux peaux sèches.
- [0288] Dans toute la description, y compris les revendications, l'expression « comprenant un » doit être comprise comme étant synonyme de « comprenant au moins un », sauf si le contraire est spécifié.
- [0289] En outre l'expression « au moins un » doit être comprise comme étant synonyme de « un ou plusieurs » sauf si le contraire est spécifié.
- [0290] Les expressions « plus de », « compris entre ... et ... » et « allant de ... à ... » doivent se comprendre bornes incluses, sauf si le contraire est spécifié.
- [0291] Les exemples qui suivent sont présentés à titre illustratif et non limitatif de l'invention. Les composés sont, selon le cas, cités en noms chimiques ou en noms CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook).
- [0292] L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

### **Exemples**

- [0293] Exemple 1 – Evaluation de l'effet du N-

[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20) sur le renforcement de la fonction barrière.

[0294] A) Principe du test

[0295] L'étude consiste à mesurer l'effet d'un traitement de N-

[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20) sur les propriétés de la fonction barrière sur des kératinocytes humains normaux en monocouche.

[0296] L'objectif de l'étude est de mettre en évidence, par immuno-marquage, les effets de N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20) sur l'abondance protéique de la claudine-1 (CLDN-1) et de l'occludine (OCLN) à partir de kératinocytes NHEKs en monocouche traités durant 72h (Claudine-1) ou 144 heures (Occludine).

[0297] B) Mode opératoire

[0298] L'effet de N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20) a été comparé à l'effet d'un traitement hypercalcique (1,5 mM CaCl<sub>2</sub>) utilisé en tant que condition de référence. Une étude préalable de cytotoxicité a permis de définir les concentrations testées pour le N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20). Le composé thiopyridinone testé peut être préparé conformément au procédé décrit, par exemple, dans le document EP-A-3390363 ou WO 2017/102349.

[0299] Traitement des kératinocytes NHEKs

[0300] Les kératinocytes NHEKs ont étéensemencés dans des plaques de culture 96 puits, 24h avant le traitement. Ils ont ensuite été traités durant 72h ou 144 heures avec le N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20). Un renouvellement du milieu de culture et des traitements a été réalisé après 72 heures.

[0301] En parallèle, les cellules ont également été cultivées en milieu hypercalcique (1,5 mM CaCl<sub>2</sub>) afin de stimuler leur différenciation et d'induire l'expression des 2 protéines cibles ou leur relocalisation cellulaire (traitement de référence).

[0302] Les expériences ont été réalisées en triples de culture (n=3).

[0303] Marquage en immuno-fluorescence de CLDN-1 et OCLN

[0304] A la fin des traitements, les kératinocytes NHEKs ont été fixés puis placés en présence des anticorps primaires spécifiques des 2 protéines d'intérêt. Des anticorps secondaires conjugués à l'Alexa 488 ont ensuite été utilisés afin de permettre la détection des protéines cibles. Le tableau ci-dessous reprend les références des anticorps primaires et secondaires utilisés pour chacun des immuno-marquages.

[0305] [Tableaux1]

| Protéines cibles | Référence anticorps primaire                | Référence anticorps secondaire           |
|------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| Claudine-1       | Anti-claudin 1<br>Santa Cruz, ref. SC-81796 | GAM-Alexa 488<br>Invitrogen, ref. A11001 |
| Occludine        | Anti-occludin<br>Invitrogen, ref. 33-1500   | GAM-Alexa 488<br>Invitrogen, ref. A11001 |

[0306] Le Hoechst 33258 (ThermoFisher, H3569), une molécule fluorescente capable de se lier aux bases adénine et thymine de l'ADN, a été utilisé afin de détecter les noyaux des kératinocytes NHEKs.

[0307] L'acquisition des images (5 images/puits de culture) a été réalisée avec un INCell Analyser™ 2200 (microscope automatisé). Le marquage a été quantifié par mesure de l'intensité de fluorescence rapportée au nombre de cellules identifiées par le marquage au Hoechst. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Developer Toolbox 1.5.

[0308] C) Résultats

[0309] [Tableaux2]

|                                                                       |                | <b>Abondance protéique<br/>(% relatif aux<br/>contrôles non traités)</b> |           |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Conditions                                                            | Concentrations | Claudine-1                                                               | Occludine |
| <b>CaCl<sub>2</sub></b>                                               | 1.5 mM         | 1084**                                                                   | 730***    |
| N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine<br>(composé 20) | 15 µM          | 472*                                                                     | 169       |
|                                                                       | 50 µM          | 510*                                                                     | 220*      |

[0310] Les résultats (moyennes +/- déviations standards de trois cultures indépendantes) sont exprimés par rapport aux conditions contrôles non traités respectifs. Les valeurs p (« p values ») comprises entre 0,01<p<0,05 sont considérées comme significatives (\*), entre 0,001<p<0,01 comme hautement significatives (\*\*) et p<0,001 comme très hautement significatives (\*\*\*) (analyse statistique t-student réalisée afin de comparer les traitements individuellement par rapport aux contrôles non traités).

[0311] Comme attendu, Le traitement par le CaCl<sub>2</sub> (témoin positif pour valider le test) permet bien d'induire significativement l'abondance de Claudine-1 et d'Occludine, ce qui valide l'expérience.

[0312] Le N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20) selon l'invention augmente de manière significative l'expression de Claudine-1 aux concen-

trations de 15 et 50  $\mu\text{M}$ . Par ailleurs, il augmente de manière significative l'expression de l'occludine dans les conditions testées à la concentration de 50  $\mu\text{M}$ .

- [0313] Réf : Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, Noda T, Kubo A, Tsukita S. "Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice". J Cell Biol. 2002 Mar 18;156(6):1099-111.
- [0314] Pummi K, Malminen M, Aho H, Karvonen SL, Peltonen J, Peltonen S. "Epidermal tight junctions: ZO-1 and occludin are expressed in mature, developing, and affected skin and in vitro differentiating keratinocytes". J Invest Dermatol. 2001 Nov;117(5):1050-8.
- [0315] Exemple 2 – Composition cosmétique
- [0316] Une composition sous forme de gel pour application topique est préparée comprenant :
- [0317] [Tableaux3]

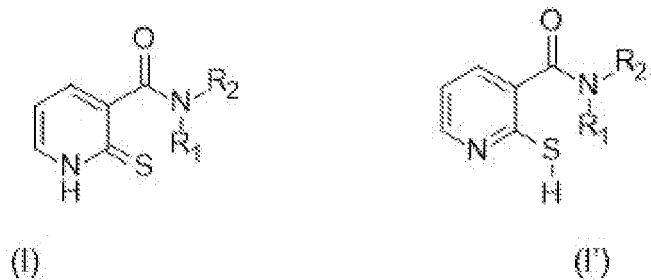
|                                                                    |               |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine (composé 20) | 0,5% en poids |
| Carbomer (Carbopol® 981 de Lubrizol)                               | 1,0% en poids |
| Conservateur                                                       | q.s.p.        |
| Eau                                                                | q.s.p. 100%   |

- [0318] La composition appliquée sur la peau permet d'améliorer la fonction barrière de la peau.

## Revendications

[Revendication 1]

Utilisation cosmétique d'au moins un composé sélectionné parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges :



dans laquelle

R<sub>1</sub> désigne un radical choisi parmi

- a) un atome d'hydrogène, et
- b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i) -O-R<sub>3</sub>, et

ii) -S-R<sub>3</sub>,

et

R<sub>2</sub> désigne un radical choisi parmi

- a) un atome d'hydrogène,
- b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i) -O-R<sub>3</sub>,

ii) -S-R<sub>3</sub>,

iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et

- iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>
- et

- c) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>
- et

R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi

- a. un atome d'hydrogène, et

- b. b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> ;

ou d'une composition comprenant au moins tel composé, pour améliorer la fonction barrière de la peau.

[Revendication 2]

Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle :

R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

ou

R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement éthyle, en particulier ledit groupe alkyle de R<sub>1</sub>n'est pas substitué ;

R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

ou

R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de R<sub>2</sub>n'étant pas substitué ; et

R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

ou

R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> linéaire ou en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramifié ; en particulier un groupe alkyle (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou un groupe alkyle (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) ramifié, de préférence un groupe alkyle (en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) tel que le groupe méthyle.

[Revendication 3]

Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou un groupe alkyle ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférablement, méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou

plusieurs groupes sélectionnés parmi i), ii), iii) et iv) tels que définis ci-dessus, de préférence ledit groupe alkyle étant substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi i), ii) et iii), plus préférablement par un ou deux groupes choisis parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) tel que le carboxy.

[Revendication 4]

Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle :

$R_1$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou en  $C_3-C_6$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i)  $-O-R_3$ , et

ii)  $-S-R_3$ ,

de préférence facultativement substitué par un ou plusieurs groupes i) ;

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

i)  $-O-R_3$ ,

ii)  $-S-R_3$ ,

iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et

iv) un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  tels que le méthoxy,

de préférence substitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés parmi i) et iii), de préférence iii) tel que carboxy ; et

$R_3$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou ramifié en  $C_3-C_6$ , préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I'), leurs sels, solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, ont les significations suivantes :

$R_1$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou ramifié en  $C_3-C_4$  facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i)  $-OR_3$ , plus préférentiellement non substitué ;

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i)  $-O-R_3$ ,

iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et

iv) un groupe aryle en  $C_5-C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  ; et

$R_3$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :

a) un atome d'hydrogène ;

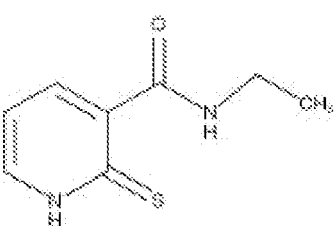
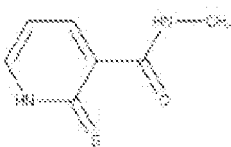
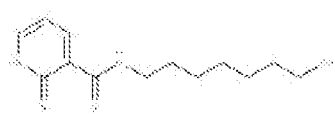
b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou ramifié en  $C_3-C_4$  tel que méthyle ou éthyle.

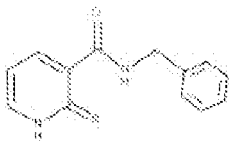
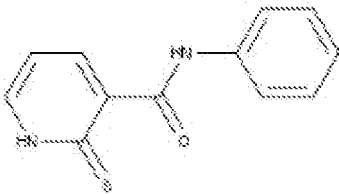
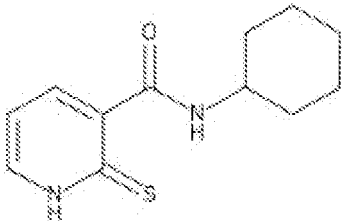
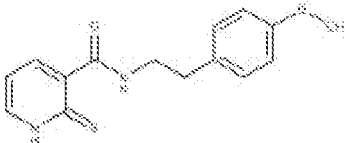
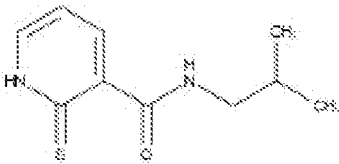
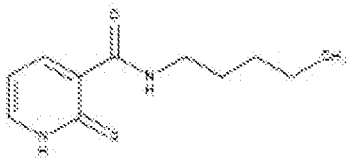
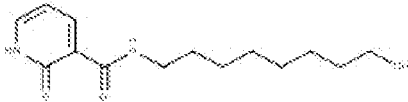
[Revendication 5]

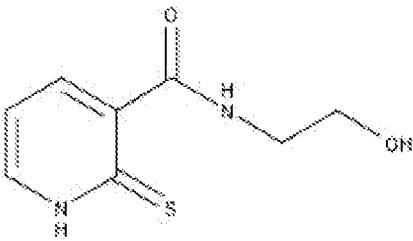
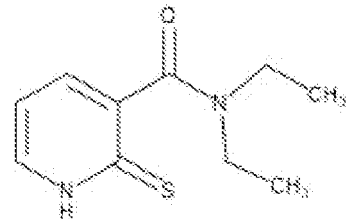
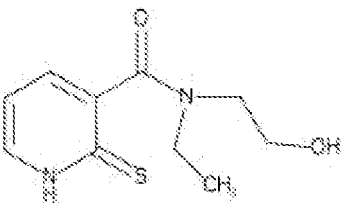
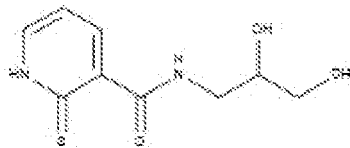
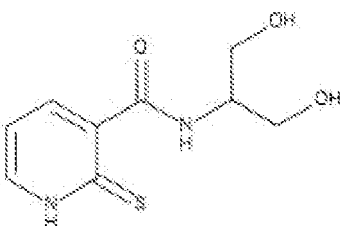
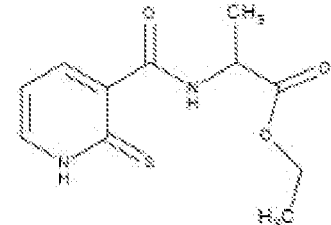
Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle :

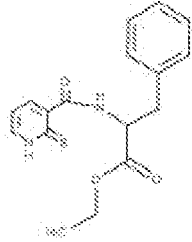
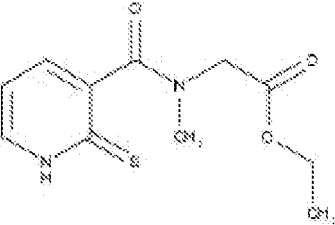
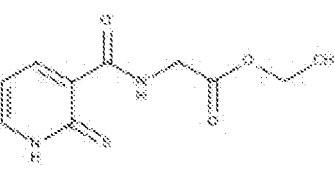
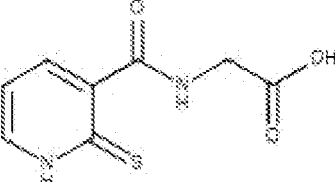
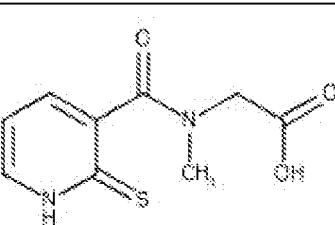
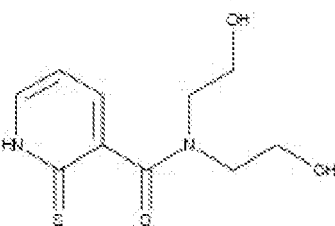
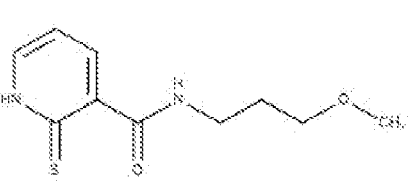
le composé (1) est sélectionné parmi les composés 1 à 24 ci-dessous, leurs tautomères, leurs sels, leurs solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, en particulier les composés 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, plus particulièrement 1, 9, 16, 18, 19, 20 ou 21, de préférence 18, 19, 20 ou 21, et plus préférablement 20 :

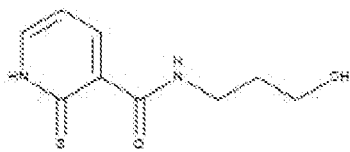
[Tableaux9]

| N° | Structure                                                                           | Nom chimique                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1  |  | N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide  |
| 2  |  | N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |
| 3  |  | N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide  |

|    |                                                                                      |                                                                         |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 4  |     | N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     |
| 5  |     | N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     |
| 6  |     | N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                 |
| 7  |    | N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide |
| 8  |   | N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide           |
| 9  |   | N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                     |
| 10 |  | N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide                      |

|    |                                                                                     |                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 11 |   | N-(2-hydroxyéthyl)-2-thio-<br>1,2-dihydropyridine-3-carbox<br>amide           |
| 12 |    | N,N-diéthyl<br>2-mercaptopyridine-3-carboxamide                               |
| 13 |   | N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2<br>-thio-1,2-dihydropyridine-3-<br>-carboxamide  |
| 14 |  | N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-th<br>io-1,2-dihydropyridine-3-c<br>arboxamide      |
| 15 |  | N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)<br>-2-thio-1,2-dihydropyridine<br>-3-carboxamide |
| 16 |  | N-[(2-thio-1,2-dihydropyri<br>din-3-yl)carbonyl]alaninate<br>d'éthyle         |

|    |                                                                                      |                                                                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 17 |     | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle   |
| 18 |     | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle |
| 19 |     | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle          |
| 20 |    | N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine                     |
| 21 |   | N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine            |
| 22 |   | N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide        |
| 23 |  | N-(3-méthoxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide            |

|    |                                                                                   |                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 24 |  | N-butyl-2-thioxo-1,2-dihydro pyridine-3-carboxamide |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|

- [Revendication 6] Utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle ledit composé de formule (I) ou (I') est présent dans la composition cosmétique en une teneur allant de 0,01 % à 10 % en poids, de préférence de 0,05 % à 5 % en poids, plus préférablement de 0,1 % à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition
- [Revendication 7] Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit composé de formule (I) ou (I') est incorporé dans une composition cosmétique destinée à une application topique.
- [Revendication 8] Utilisation cosmétique d'au moins un composé de formule (I) ou (I') tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une composition comprenant au moins un tel composé, pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches.
- [Revendication 9] Procédé de traitement cosmétique comprenant une étape d'application sur la peau d'au moins un composé de formule (I) ou (I') tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une composition cosmétique comprenant au moins un tel composé, pour améliorer la fonction barrière de la peau.
- [Revendication 10] Procédé de traitement cosmétique comprenant une étape d'application sur la peau d'au moins un composé de formule (I) ou (I') tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une composition cosmétique comprenant au moins un tel composé, pour prévenir et/ou traiter les signes cosmétiques associés aux peaux sensibles ou sèches.

## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

**FA 915454**  
**FR 2213443**

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                              | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                                                                                           |                                  |                                                          |
| <b>X</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>FR 2 968 661 A1 (OREAL [FR])</b><br><b>15 juin 2012 (2012-06-15)</b>                                                                                                                      | <b>1-10</b>                      | <b>A61K8/49</b><br><b>A61Q19/02</b><br><b>C07D213/82</b> |
| <b>Y</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>* page 8 – page 13; revendications 1-15 *</b><br><b>* page 14, lignes 7-15 *</b><br><b>* page 17, lignes 17-23 *</b><br>-----                                                             | <b>1-10</b>                      |                                                          |
| <b>Y</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>WO 2022/138472 A1 (OREAL [FR]; TACHON</b><br><b>ROMAIN [JP] ET AL.)</b><br><b>30 juin 2022 (2022-06-30)</b><br><b>* revendications 1-15 *</b><br><b>* page 32, lignes 1-24 *</b><br>----- | <b>1-10</b>                      |                                                          |
| <b>Y</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>US 2013/045285 A1 (STELLA QING [US] ET AL)</b><br><b>21 février 2013 (2013-02-21)</b><br><b>* revendications 1-5 *</b><br>-----                                                           | <b>1-10</b>                      |                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |                                  | <b>DOMAINES TECHNIQUES<br/>RECHERCHÉS (IPC)</b>          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |                                  | <b>A61K</b><br><b>C07D</b><br><b>A61Q</b>                |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                              | Examineur                        |                                                          |
| <b>4 juillet 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                              | <b>Briand, Benoit</b>            |                                                          |
| <p style="text-align: center;">CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : arrière-plan technologique</p> <p>O : divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>.....</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> </div> </div> |                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                          |

# **ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE** **RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2213443 FA 915454**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **04-07-2023**  
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) |               | Date de<br>publication |            |
|-------------------------------------------------|----|------------------------|-----------------------------------------|---------------|------------------------|------------|
| FR 2968661                                      | A1 | 15-06-2012             | CN                                      | 103228630 A   | 31-07-2013             |            |
|                                                 |    |                        | CN                                      | 107411992 A   | 01-12-2017             |            |
|                                                 |    |                        | EP                                      | 2651897 A1    | 23-10-2013             |            |
|                                                 |    |                        | ES                                      | 2792827 T3    | 12-11-2020             |            |
|                                                 |    |                        | FR                                      | 2968661 A1    | 15-06-2012             |            |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 5931909 B2    | 08-06-2016             |            |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 6158276 B2    | 05-07-2017             |            |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 2014504289 A  | 20-02-2014             |            |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 2016074706 A  | 12-05-2016             |            |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2013315847 A1 | 28-11-2013             |            |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2016045420 A1 | 18-02-2016             |            |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2021401709 A1 | 30-12-2021             |            |
|                                                 |    |                        | WO                                      | 2012080075 A1 | 21-06-2012             |            |
| -----                                           |    |                        |                                         |               |                        |            |
| WO 2022138472                                   | A1 | 30-06-2022             | AUCUN                                   |               |                        |            |
| -----                                           |    |                        |                                         |               |                        |            |
| US 2013045285                                   | A1 | 21-02-2013             | BR 112014003463                         | A2            | 17-01-2017             |            |
|                                                 |    |                        | CA                                      | 2844302       | A1                     | 21-02-2013 |
|                                                 |    |                        | CN                                      | 103889394     | A                      | 25-06-2014 |
|                                                 |    |                        | EP                                      | 2744477       | A2                     | 25-06-2014 |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2013045285    | A1                     | 21-02-2013 |
|                                                 |    |                        | WO                                      | 2013025769    | A2                     | 21-02-2013 |
| -----                                           |    |                        |                                         |               |                        |            |