

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
13 décembre 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/94381 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07K 5/06 (74) Mandataire : GALUP, Cédric; L'Oréal/D.P.I., 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/01559 (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Date de dépôt international : 21 mai 2001 (21.05.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/07344 8 juin 2000 (08.06.2000) FR (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

- (72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DALKO, Maria [FR/FR]; 16, Résidence du Château de Courcelles, F-91190 Gif sur Yvette (FR). MAHE, Yann [FR/FR]; 36, avenue de l'Épargne, F-91390 Morsang-sur-Orge (FR). BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue Satory, F-78000 Versailles (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS OF THE N-ACYLAMINO-AMIDE FAMILY, COMPOSITIONS COMPRISING SAME, AND USES

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES DE LA FAMILLE DES N-ACYLAMINO-AMIDES, COMPOSITIONS LES COMPRENANT, ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns novel compounds of the N-acylamino-amide family, compositions, in particular cosmetic or pharmaceutical, containing them, and their use for treating body or face skin ageing, whether chronobiologic or light-induced, and in particular skin ageing caused by decrease of skin elasticity and/or by collagen degradation in the structure of tissues.

(57) Abrégé : La présente demande concerne de nouveaux composés de la famille des N-acylamino-amides, les compositions notamment cosmétiques ou pharmaceutiques les comprenant, ainsi que leur utilisation pour traiter les signes du vieillissement de la peau du corps ou du visage, qu'il soit chronobiologique ou photo-induit, et notamment le vieillissement généré par une diminution de l'élasticité de la peau et/ou par une dégradation du collagène dans la structure des tissus.



WO 01/94381 A2

**Nouveaux composés de la famille des N-acylamino-amides,  
compositions les comprenant, et utilisations**

La présente invention a trait à de nouveaux composés de la famille des N-acylamino-amides, à leur utilisation notamment en cosmétique ou en pharmacie, et aux compositions les comprenant.

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

L'épiderme humain naturel 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.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale, composants synthétisés par le fibroblaste. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il est également traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

On sait que lors d'un stress cutané superficiel, qui peut notamment être d'origine chimique, physique ou bactérienne, les kératinocytes des couches superficielles de l'épiderme libèrent des médiateurs biologiques qui possèdent la capacité d'attirer certaines cellules infiltrantes de la peau, elles-mêmes responsables de l'entretien d'une irritation locale transitoire.

Parmi les médiateurs biologiques pouvant être produits par les kératinocytes ainsi stressés, on citera les chimiokines qui sont des cytokines chimioattractives responsables du recrutement de leucocytes sur les sites inflammatoires, dont l'interleukine 8 (IL-8) qui est plus particulièrement responsable du recrutement des neutrophiles.

Ces cellules infiltrant les zones irritées ou agressées libèrent alors des enzymes parmi lesquelles on peut citer l'élastase leucocytaire.

Sous l'action de cette enzyme notamment, les fibres élastiques de soutien

extracellulaire du tissu conjonctif peuvent être dégradées, et entraîner ainsi une diminution de l'élasticité de la peau.

Il est même par ailleurs connu qu'en synergie avec la cathepsine G, l'élastase leucocytaire peut dissocier l'intégrité de l'épiderme en élargissant les espaces  
5 intercellulaires interkératinocytaires.

Ainsi, à long terme, la somme des micro-stress cutanés superficiels, par exemple générés par une exposition prolongée aux UV ou par des agents irritants, peut entraîner une perte plus ou moins accélérée de l'élasticité naturelle de la peau. Le réseau formé par les fibres élastiques du tissu conjonctif sous-jacent et des  
10 espaces extracellulaires peut alors progressivement être déstructuré. Il s'en suit un vieillissement accéléré de la peau (peau ridée et/ou moins souple) via l'altération du réseau élastique dermique, ainsi qu'une accentuation des rides (rides plus profondes).

15 Par ailleurs, on sait que la solidité du derme est principalement assurée par les fibres de collagène. Ces fibres sont constituées de fibrilles scellées les unes aux autres, formant ainsi plus de dix types de structures différentes. La solidité du derme est en grande partie due à l'enchevêtrement des fibres de collagène tassées les unes contre les autres en tous sens. Les fibres de collagène  
20 participent à l'élasticité et à la tonicité de la peau et/ou des muqueuses.

Les fibres de collagènes sont constamment renouvelées mais ce renouvellement diminue avec l'âge ce qui entraîne un amincissement du derme. Cet amincissement du derme est également dû à des causes pathologiques comme par exemple l'hypersécrétion d'hormones corticoïdes, certaines pathologies ou  
25 encore des carences vitaminiques (cas de la vitamine C dans le scorbut). Il est également admis que des facteurs extrinsèques comme les rayons ultraviolets, le tabac ou certains traitements (Glucocorticoïdes, vitamine D et dérivés par exemple) ont également un effet sur la peau et sur son taux de collagène.

Bien que très résistantes, les fibres de collagène sont sensibles à certaines  
30 enzymes appelées collagénases. Une dégradation des fibres de collagène entraîne l'apparence de peau molle et ridée que l'être humain, préférant l'apparence d'une peau lisse et tendue, cherche depuis toujours à combattre.

Par ailleurs à la ménopause, les principales modifications concernant le derme sont une diminution du taux de collagène et de l'épaisseur dermique. Cela

entraîne chez la femme ménopausée un amincissement de la peau et/ou des muqueuses. La femme ressent alors une sensation de "peau sèche" ou de peau qui tire et l'on constate une accentuation des fines rides et ridules de surface. La peau présente un aspect rugueux à la palpation. Enfin la peau présente une  
5 souplesse diminuée.

La présente invention a pour but de proposer une solution à ces différents problèmes, et notamment de proposer de nouveaux composés susceptibles d'être utilisées en cosmétique ou en pharmaceutique pour limiter le vieillissement de la  
10 peau, qu'il soit chronobiologique ou photo-induit, et notamment le vieillissement généré par une diminution de l'élasticité de la peau et/ou par une dégradation du collagène dans la structure des tissus.

Sans être tenu par la présente explication, on peut considérer que le fait  
15 d'apporter, au niveau des kératinocytes des couches superficielles de la peau, des composés susceptibles de ralentir l'activité de dégradation des fibres élastiques des espaces intercellulaires, peut permettre de diminuer ce phénomène de vieillissement accéléré de la peau, dû à des stress cutanés superficiels.

20 Certains composés appartenant à la famille des N-acylamino-amides sont connus dans l'art antérieur. A titre d'exemple on peut citer le document *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99(18) pp. 6075-82) qui décrit un procédé de synthèse des dérivés suivants :

- *N* -Acétylglycyl-*N*-(benzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- 25 - *N* -Acétylglycyl-*N*-(2-nitrobenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N* -Acétylglycyl-*N*-(2,4-diméthoxybenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester.

La présente invention a donc pour objet un composé de formule (I) telle que ci-après définie, à l'exception des dérivés suivants :

- 30 - *N* -Acétylglycyl-*N*-(benzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N* -Acétylglycyl-*N*-(2-nitrobenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N* -Acétylglycyl-*N*-(2,4-diméthoxybenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester.

L'invention a également pour objet une composition comprenant, dans un milieu

physiologiquement acceptable, au moins un tel composé de formule (I).

Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou d'une composition le comprenant, pour traiter, de manière préventive ou curative, les signes du vieillissement de la peau du corps ou du visage, qu'il soit  
5 chronobiologique ou photo-induit, et notamment le vieillissement généré par une diminution de l'élasticité de la peau et/ou par une dégradation du collagène dans la structure des tissus.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou d'une composition le comprenant, pour traiter, de manière préventive ou  
10 curative, les rides et/ou ridules, la peau flétrie, le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau, l'amincissement du derme, la dégradation des fibres de collagène, la peau molle, la peau amincie; les dégradations internes de la peau consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violets.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'au moins un composé de formule (I)  
15 ou d'une composition le comprenant, pour inhiber l'activité des élastases et/ou pour limiter et/ou combattre la dégradation des fibres élastiques.

Un autre objet de l'invention est un procédé de traitement cosmétique de la peau du corps ou du visage, y compris le cuir chevelu, dans lequel on applique sur la  
20 peau une composition cosmétique telle que définie ci-après.

Il a en effet été constaté que les composés de formule (I) présentaient une activité inhibitrice de l'activité des élastases, et qu'ils pouvaient donc être employés pour limiter et/ou combattre la dégradation des fibres élastiques.

Il s'en suit qu'ils peuvent être employés dans ou pour la préparation d'une  
25 composition, les composés ou la composition étant destinés à traiter, de manière préventive et/ou curative, les signes cutanés du vieillissement.

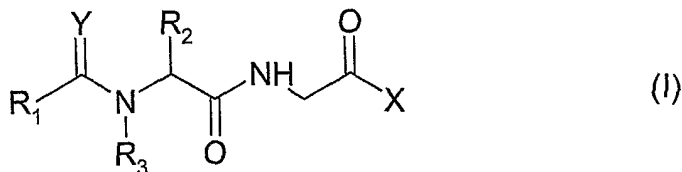
Par signes cutanés du vieillissement on entend toutes modifications de l'aspect extérieur de la peau dues au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou photo-  
30 induit, comme par exemple les rides et ridules, la peau flétrie, le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau, l'amincissement du derme et/ou la dégradation des fibres de collagène ce qui entraîne l'apparence de peau molle et ridée; on entend également toutes les modifications internes de la peau qui ne se traduisent pas systématiquement par un aspect extérieur modifié, comme par

exemple toutes dégradations internes de la peau, particulièrement des fibres d'élastine, ou fibres élastiques, consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violet.

- 5 Un avantage de la présente invention réside dans le fait que les composés de formule (I) peuvent aisément être préparés.

Les composés susceptibles d'être employés dans la présente invention répondent donc à la formule (I) suivante :

10



dans laquelle :

- 15 - le radical Y représente O ou S,

- le radical R1 représente :

- (i) un atome d'hydrogène;
- (ii) un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou

20 insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone,

éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène); -CN; -COOR; -COR; -P(O)-(OR)<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR;

avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical  
25 hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements,

30 identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R"

représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- (iii) un radical choisi parmi les radicaux -OR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -COOR; -COR ;

avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

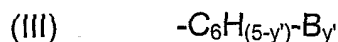
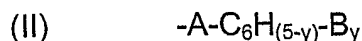
- le radical R<sub>2</sub> représente un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone,

éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène); -CN; -COOR; -COR;

avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- le radical R3 représente un radical choisi parmi ceux de formule (II) ou (III) :



5 dans lesquelles :

- y est un entier compris entre 0 et 5 inclus, et y' est un entier compris entre 1 et 5 inclus;

- A est un radical divalent hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone,

10 éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -COR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR;

avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes

15 de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -

20 NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- B représente au moins un groupement, identique ou différent, choisi parmi -

25 OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Halogène; -CN; -COOR; -COR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR, ou représente un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis

30 (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -COR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR; avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou



6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" 5 représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- le radical X représente un radical choisi parmi -OH, -OR<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, 10 -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>; -COR<sub>4</sub>;

avec R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; - 15 NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -COR; avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné; lesdits radicaux R et R' pouvant 20 former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, 25 éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

lesdits radicaux R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; - 30 SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

à l'exception des dérivés suivants :

- *N*-Acétylglycyl-*N*-(benzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N*-Acétylglycyl-*N*-(2-nitrobenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N*-Acétylglycyl-*N*-(2,4-diméthoxybenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester.

5 Sont également compris dans cette définition, les sels d'acide minéral ou organique desdits composés, ainsi que leurs isomères optiques, sous forme isolée ou en mélange racémique.

Par radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, on entend notamment les  
10 radicaux de type alkyle, aryle, aralkyle, alkylaryle, alcényle, alcynyle.

Le groupement C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> présent dans le radical R3 doit être compris comme un groupement cyclique aromatique.

15 De préférence, le radical Y représente l'oxygène.

De préférence, le radical R1 représente l'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12, et notamment 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, atomes de carbone, éventuellement substitué.

20 Notamment, les substituants peuvent être choisis parmi -OH, -OR et/ou -P(O)-(OR)<sub>2</sub> avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné.

Préférentiellement, le radical R1 représente un radical méthyle, éthyle, propyle ou  
25 isopropyle, éventuellement substitué par un groupement -OH ou -P(O)-(OR)<sub>2</sub> avec R représentant méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.

De préférence, le radical R2 représente un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12, notamment 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, atomes  
30 de carbone, éventuellement substitué.

Notamment, les substituants peuvent être choisis parmi -OH et -OR avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné.

Préférentiellement, le radical R2 représente un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, ter-butyle ou isobutyle.

De préférence, le radical R3 représente un radical de formule  $-C_6H_{(5-y)}-B_y$  pour lequel  $y' = 1, 2$  ou  $3$ ; ou un radical de formule  $-A-C_6H_{(5-y)}-B_y$  pour lequel  $y = 0, 1$  ou  $2$ .

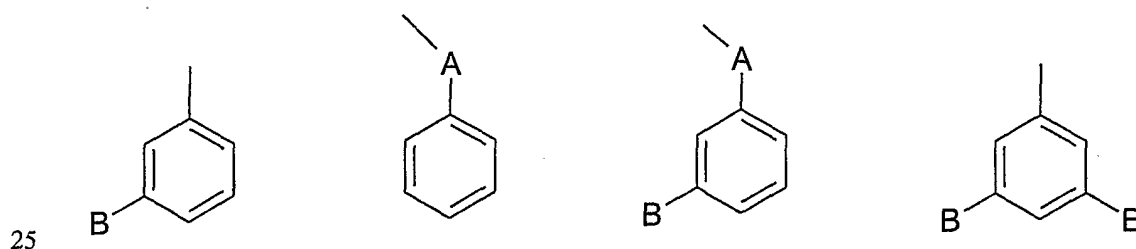
De préférence, A est un radical divalent hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué.

Les substituants de A sont de préférence choisis parmi -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR; avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné.

De préférence, B représente au moins un groupement -OR; -NHR; -CN; -COOR; -COR ou représente un radical hydrocarboné choisi parmi un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué.

Les substituants de B sont de préférence choisis parmi -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR; avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné.

Préférentiellement, le radical R3 représente un groupement choisi parmi l'une des formules suivantes :



30 dans lesquelles A et B ont les significations ci-dessus.

Notamment, le radical divalent A peut être un méthylène, un éthylène, un propylène.

De préférence, le radical B représente au moins un groupement -OR; -NHR; -CN; -COOR; -COR pour lesquels R désigne un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, ou représente un radical hydrocarboné choisi parmi un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, substitué par un ou plusieurs halogènes, notamment  
5 chlore, brome, iode ou fluor, et préférentiellement totalement halogéné (perhalogéné), tel que perfluoré. On peut en particulier citer le radical perfluorométhyle (-CF<sub>3</sub>) comme tout particulièrement préféré.

De préférence, le radical X représente un radical choisi parmi -OH ou -OR<sub>4</sub> avec  
10 R<sub>4</sub> représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué.

Les substituants peuvent être choisis parmi -OH et -OR avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné.

15 Préférentiellement, le radical X représente un radical choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

Parmi les composés particulièrement préférés, on peut citer :

- l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butyrylamino}  
20 acétique,
- le {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butyrylamino} acétate d'éthyle,
- l'acide [2-(acétyl-benzyl-amino)-3-méthyl-butyrylamino] acétique,
- le [2-(acétyl-benzyl-amino)-3-méthyl-butyrylamino] acétate d'éthyle,
- 25 - le (2-{benzyl-[(diethoxy-phosphoryl)-acétyl]-amino}-3-méthyl-butyrylamino) acétate d'éthyle.

Les composés selon l'invention peuvent être aisément préparés par l'homme du métier sur base de ses connaissances générales. On peut notamment faire réagir  
30 ensemble un acide carboxylique, un aldéhyde, un composé aminé et un isonitrile, selon la réaction de Ugi.

Bien entendu, lors de la synthèse des composés selon l'invention, et en fonction de la nature des différents radicaux présents sur les composés de départ, l'homme

du métier pourra veiller à protéger certains substituants pour que ceux-ci n'interviennent pas dans la suite des réactions.

5 La quantité de composé à utiliser dans les compositions selon l'invention peut être aisément déterminée par l'homme du métier, en fonction de la nature du composé utilisé, de la personne à traiter et/ou de l'effet recherché. D'une manière générale, cette quantité peut être comprise entre 0,00001 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition, notamment entre 0,001 et 10% en poids, et de préférence entre 0,05 et 5% en poids, encore mieux entre 0,1 et 2% en poids, et  
10 préférentiellement entre 0,5 et 1% en poids.

Les composés de formule (I) peuvent notamment être employés, seul ou en mélange, dans une composition qui comprend un milieu physiologiquement acceptable, notamment dans une composition cosmétique ou pharmaceutique qui  
15 comprend donc par ailleurs un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Le milieu physiologiquement acceptable dans lequel les composés selon l'invention peuvent être employés, ainsi que ses constituants, leur quantité, la forme galénique de la composition et son mode de préparation, peuvent être  
20 choisis par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales en fonction du type de composition recherchée.

D'une manière générale, ce milieu peut être anhydre ou aqueux. Il peut ainsi comprendre une phase aqueuse et/ou une phase grasse.

25 Pour une application sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse; de dispersion du type lotion ou sérum; d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H); de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou  
30 anhydres; de microcapsules ou microparticules; de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

Pour une application sur les cheveux, la composition peut être sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques; sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses; sous forme de compositions pour aérosol

comprenant également un agent propulseur sous pression.

Lorsque la composition se présente sous forme aqueuse, notamment sous forme de dispersion, d'émulsion ou de solution aqueuse, elle peut comprendre une phase aqueuse, qui peut comprendre de l'eau, une eau florale et/ou une eau minérale.

Ladite phase aqueuse peut comprendre en outre des alcools tels que des monoalcools en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et/ou des polyols tels que le glycérol, le butylèneglycol, l'isoprène glycol, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol.

10

Lorsque la composition selon l'invention se présente sous la forme d'une émulsion, elle peut éventuellement comprendre en outre un tensioactif, de préférence en une quantité de 0,01 à 30% en poids par rapport au poids total de la composition. La composition selon l'invention peut également comprendre au moins un co-émulsionnant qui peut être choisi parmi le monostéarate de sorbitan oxyéthyléné, des alcools gras tels que l'alcool stéarylique ou l'alcool cétylique, ou des esters d'acides gras et de polyols tels que le stéarate de glycéryle.

20 La composition selon l'invention peut également comprendre une phase grasse, notamment constituée de corps gras liquides à 25°C, tels que des huiles d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique, volatiles ou non; de corps gras solides à 25°C tels que des cires d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique; de corps gras pâteux; de gommes; de leurs mélanges.

25 Les huiles volatiles sont généralement des huiles ayant, à 25°C, une tension de vapeur saturante au moins égale à 0,5 millibar (soit 50 Pa).

Parmi les constituants de la phase grasse, on peut citer :

- les silicones volatiles cycliques ayant de 3 à 8 atomes de silicium, de préférence de 4 à 6.
- 30 - les cyclocopolymères du type diméthylsiloxane/méthylalkylsiloxane,
- les silicones volatiles linéaires ayant de 2 à 9 atomes de silicium.
- les huiles volatiles hydrocarbonées, telles que les isoparaffines et notamment l'isododécane et des huiles fluorées.
- les polyalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) siloxanes et notamment ceux à groupements terminaux

triméthylsilyle, parmi lesquels on peut citer les polydiméthylsiloxanes linéaires et les alkylméthylpolysiloxanes tels que la cétyldiméthicone (nom CTFA),

- les silicones modifiées par des groupements aliphatiques et/ou aromatiques, éventuellement fluorés, ou par des groupements fonctionnels tels que des groupements hydroxyles, thiols et/ou amines.

- les huiles de silicone phénylées,

- les huiles d'origine animale, végétale ou minérale, et notamment les huiles animales ou végétales formées par des esters d'acide gras et de polyols, en particulier les triglycérides liquides, par exemple les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de sésame, de noisette, d'abricot, d'amandes ou d'avocat; les huiles de poisson, le tricaprocaprylate de glycérol, ou les huiles végétales ou animales de formule  $R_1COOR_2$  dans laquelle  $R_1$  représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et  $R_2$  représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, par exemple, l'huile de Purcellin; l'huile de paraffine, de vaseline, le perhydrosqualène, l'huile de germes de blé, de calophyllum, de sésame, de macadamia, de pépins de raisin, de colza, de coprah, d'arachide, de palme, de ricin, de jojoba, d'olive ou de germes de céréales; des esters d'acides gras; des alcools; des acétylglycérides; des octanoates, décanoates ou ricinoléates d'alcools ou de polyalcools; des triglycérides d'acides gras; des glycérides;

- les huiles fluorées et perfluorées.

- les gommes de silicones;

- les cires d'origine animale, végétale, minérale ou synthétique telles que les cires microcristallines, la paraffine, le pétrolatum, la vaseline, l'ozokérite, la cire de montan; la cire d'abeilles, la lanoline et ses dérivés; les cires de Candellila, d'Ouricury, de Carnauba, du Japon, le beurre de cacao, les cires de fibres de lièges ou de canne à sucre; les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les ozokérites, les esters gras et les glycérides concrets à 25°C; les cires de polyéthylène et les cires obtenues par synthèse de Fischer-Tropsch; des huiles hydrogénées concrètes à 25°C; des lanolines; des esters gras concrets à 25°C; les cires de silicone; les cires fluorées.

De façon connue, la composition selon l'invention peut comprendre les adjuvants

habituels dans le domaine considéré, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les actifs notamment cosmétiques ou pharmaceutiques hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les pigments, les nacres, les  
5 filtres UV, les absorbeurs d'odeur et les colorants. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans des sphérules lipidiques.

La nature et la quantité de ces adjuvants peuvent être choisies par l'homme du métier, sur la base de ses connaissances générales, de manière à obtenir la  
10 forme de présentation désirée pour la composition. En tout état de cause, l'homme du métier veillera à choisir tous les éventuels composés complémentaires et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

15

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques selon l'invention peuvent notamment se présenter sous la forme d'une composition destinée au soin et/ou au traitement des zones ulcérées ou ayant subi un stress ou microstress cutané, notamment généré par une exposition aux UV et/ou la mise en contact avec un  
20 produit irritant.

Ainsi, les compositions selon l'invention peuvent notamment se présenter sous la forme :

- 25 - d'un produit de soin, de traitement, de nettoyage ou de protection, de la peau du visage ou du corps y compris le cuir chevelu, tel qu'une composition de soin (de jour, de nuit, hydratante) du visage ou du corps; une composition anti-rides ou anti-age pour le visage; une composition matifiante pour le visage; une composition pour les peaux irritées; une composition démaquillante; un lait pour le corps, notamment hydratant éventuellement après-soleil;
- 30 - d'une composition de protection solaire, de bronzage artificiel (autobronzant) ou de soin après-soleil;
- d'une composition capillaire, et notamment une crème ou un gel protecteur solaire; une composition de soin du cuir chevelu, notamment anti-chute ou repousse des cheveux; un shampooing antiparasitaire;



- d'un produit de maquillage de la peau du visage, du corps ou des lèvres, tel qu'un fond de teint, une crème teintée, un fard à joues ou à paupières, une poudre libre ou compacte, un stick anti-cernes, un stick camouflant, un rouge à lèvres, un soin des lèvres;
- 5 - d'un produit d'hygiène buccale tel qu'une pâte dentifrice ou une lotion de rinçage buccal.

Les compositions selon l'invention trouvent une application préférée comme composition de soin de la peau du visage, de type anti-rides ou anti-age, et  
10 comme composition de protection solaire ou après-soleil.

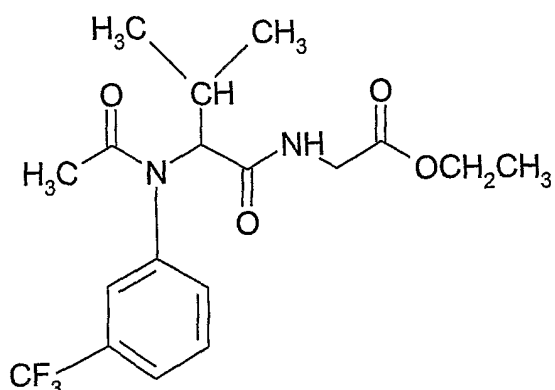
La présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique de la peau du corps ou du visage, y compris le cuir chevelu, dans lequel on applique sur la peau une composition cosmétique comprenant une  
15 quantité efficace d'au moins un composé de formule (I), à laisser celle-ci en contact puis éventuellement à rincer.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par  
20 exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs; application d'une lotion pour cuir chevelu sur cheveux mouillés; application de dentifrice sur les gencives.

25 L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

### **Exemple 1**

Préparation du {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butyrylamino}  
30 acétate d'éthyle de formule :



On mélange 0,63 ml d'isobutyraldéhyde et 1 ml de trifluorométhylamine (1,15 eq) dans 15 ml de méthanol, sous agitation. On laisse réagir 15 minutes à 20°C, puis on ajoute 0,46 ml d'acide acétique (1,15 eq) et on laisse réagir 10 minutes à 20°C. On ajoute alors 0,8 ml d'isocynoacétate d'éthyle à 95% (1 eq) et on laisse réagir 48 heures à 20°C.

On concentre le milieu réactionnel au rotovapor et on purifie le résidu sur colonne de silice (éluant : heptane : 3 / acétate d'éthyle : 7; Rf = 0,5).

On obtient 2,45 g de composé sous forme de solide cireux, d'où un rendement de 91%.

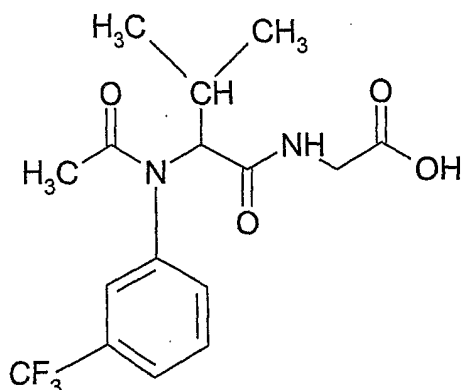
RMN <sup>1</sup>H (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0,9 (6H;q), 1,3 (3H;t), 1,8 (3H;s), 2,3 (1H;m), 4,0 (2H,q), 4,2 (2H;q), 4,4 (2H;d), 7,3 (1H;t), 7,5 (4H;m)

15

### Exemple 2

Préparation de l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthylbutyrylamino} acétique de formule :

20



On solubilise 2 g de composé préparé à l'exemple 1 dans 30 ml d'acétone. On  
ajoute 30 ml de soude 2N et on laisse réagir pendant 6 heures à 20°C. On  
5 concentre le milieu réactionnel au rotovapor. On acidifie la phase aqueuse  
résiduelle à pH 2 par ajout d'HCl concentré puis on extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

La phase organique est concentrée à sec après séchage sur sulfate de sodium.  
On obtient un résidu qui est solubilisé par un mélange eau basique à 10%  
d'éthanol, puis de nouveau acidifié par HCl concentré à pH 2. On extrait une  
10 nouvelle fois par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on  
la filtre et on la concentre à sec sous vide au rotovapor.

On obtient 1,3 g de composé sous forme d'un solide légèrement marron clair, d'où  
un rendement de 70%.

15

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz; DMSO) δ ppm : 0,9 (6H;q), 3,7 (2H;m), 1,8 (4H;m), 4,8 (2H;d),  
7,6 (4H,m), 8,4 (1H;t), 12,5 (1H;s)

### Exemple 3

20

On a déterminé in vitro l'activité anti-élastasique de composés selon l'invention,  
vis-à-vis de l'élastase leucocytaire humaine (ELH).

Le test est effectué de la manière suivante :

25

On laisse incuber, à 37°C, pendant 60 minutes, un substrat Me-OSAAPV-p-NA  
(Méthyl-O-succinate alanine alanine proline valine-p-nitroanilide) sur lequel est  
appliqué de l'ELH (40 milli-unités par ml) et 0,1% du composé à tester.

On détermine ensuite par spectrophotométrie le % d'inhibition de l'activité élastase témoin.

Les composés testés sont les suivants :

5 Composé A : acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-buteryl-amino} acétique

Composé B : (2-{benzyl-[(diethoxy-phosphoryl)-acétyl]-amino}-3-méthyl-buteryl-amino) acétate d'éthyle

Composé C : acide [2-(acétyl-benzyl-amino)-3-méthyl-buteryl-amino] acétique

10 Composé D : [2-(acétyl-benzyl-amino)-3-méthyl-buteryl-amino] acétate d'éthyle

On obtient les résultats suivants :

Composé (concentration : 0,1%)	% d'inhibition de l'activité élastase témoin
Composé A	67%
Composé B	17%
Composé C	20%
Composé D	13%

15 On détermine de la même manière le % d'inhibition de l'activité élastase témoin pour le composé A, à différentes concentrations.

On obtient les résultats suivants :

Concentration du composé A	% d'inhibition de l'activité élastase témoin
0,01%	53%
0,05%	50%
0,1%	68%
0,2%	68%

20

Le composé A provoque donc une forte inhibition de l'activité élastase, même en une quantité faible.

**Exemple 4**

On a évalué l'activité ex vivo du composé de l'exemple 2 sur des peaux humaines en survie traitées par de l'élastase leucocytaire humaine (ELH).

5

Le test est effectué de la manière suivante :

Des coupes fraîches de peaux humaines, provenant de 2 donneurs différents, sont traitées pendant 2 heures, à 20°C, par 20 µl de solution tampon (pH 7,4) comprenant éventuellement 10 µg/ml d'ELH et éventuellement 0,1% du composé à tester, éventuellement préalablement mis en solution dans l'éthanol.

10

Les fibres élastiques sont colorées en bleu à la (+) catéchine et quantifiées morphométriquement par analyse d'image assistée par ordinateur. Le pourcentage de surface de derme moyen occupé par les fibres élastiques est ainsi évalué.

15

On obtient les résultats suivants :

	% de surface occupée par les fibres élastiques	
	Peau 1	Peau 2
Témoin (peau non traitée)	12,7%	15,25%
Peau traitée avec ELH	4,85%	6,85%
Peau traitée avec ELH + composé de l'exemple 2	13,95%	11,85%

20

On constate donc que le composé selon l'invention génère une protection significative des peaux vis-à-vis de la destruction des fibres élastiques induite par l'élastase.

25 **Exemple 5**

On a évalué l'activité ex vivo du composé de l'exemple 2 sur des peaux humaines en survie traitées par de l'élastase leucocytaire humaine (ELH).

5 Le test est effectué de la manière suivante :

Des fragments de peau humaine normale provenant de trois donneurs différents sont déposées dans des inserts positionnés dans des puits de culture. On ajoute du milieu de culture supplémenté en antibiotiques dans le fond des puits. Un passage s'effectue par diffusion lente entre les deux compartiments par  
10 l'intermédiaire d'une membrane poreuse (taille des pores : 12  $\mu\text{m}$ ).

Le milieu de culture est renouvelé tous les trois jours.

On ajoute sur les fragments de peau éventuellement 0,5  $\mu\text{g}$  d'ELH par ml de milieu de culture.

15 On ajoute également, tous les deux jours, 5  $\mu\text{l}$  du composé à tester, préalablement mis en solution à 0,2% en poids dans l'éthanol.

Les peaux sont maintenues en survie pendant 10 jours à 37°C.

Les fibres élastiques sont colorées en bleu à la (+) catéchine et quantifiées morphométriquement par analyse d'image assistée par ordinateur. Le  
20 pourcentage de surface de derme moyen occupé par les fibres élastiques est ainsi évalué.

On obtient les résultats suivants :

	% de surface occupée par les fibres élastiques
Témoin (peau non traitée)	7,4%
Peau traitée avec ELH	5,1%
Peau traitée avec ELH + composé de l'exemple 2	7,1%

25

On constate donc que le composé selon l'invention génère une protection significative des peaux vis-à-vis de la destruction des fibres élastiques induite par l'élastase.

### Exemple 6

On a évalué l'activité du composé de l'exemple 2 sur des peaux humaines en  
5 survie irradiées par des UVA ( $8 \text{ J/cm}^2$ ).

Le test est effectué de la manière suivante :

Des fragments de peau humaine normale provenant de quatre donneurs différents  
sont déposées dans des inserts positionnés dans des puits de culture. On ajoute  
10 du milieu de culture supplémenté en antibiotiques dans le fond des puits. Un  
passage s'effectue par diffusion lente entre les deux compartiments par  
l'intermédiaire d'une membrane poreuse (taille des pores :  $12 \mu\text{m}$ ).

Le milieu de culture est renouvelé tous les trois jours.

15 On ajoute sur les fragments de peau, tous les deux jours,  $5 \mu\text{l}$  du composé à  
tester, préalablement mis en solution à 0,2% dans l'éthanol.

Les peaux sont maintenues en survie pendant 7 jours à  $37^\circ\text{C}$ .

Les peaux sont irradiées une seule fois à  $8 \text{ J/cm}^2$  (lampe Vilbert-Lourmat RMX-  
3W).

20 Les fibres élastiques sont colorées en bleu à la (+) catéchine et quantifiées  
morphométriquement par analyse d'image assistée par ordinateur. Le  
pourcentage de surface de derme moyen occupé par les fibres élastiques est ainsi  
évalué.

25 On obtient les résultats suivants :

	Analyse morphométrique des fibres élastiques (derme superficiel)	Analyse morphométrique du collagène (derme superficiel)
Peau non traitée	6,75%	87%
Peau traitée par des UVA ( $8 \text{ J/cm}^2$ )	3,9%	81%

Peau traitée par des UVA (8 J/cm <sup>2</sup> ) + composé	6,8%	92%
--	------	-----

On constate que le composé selon l'invention a bien une activité vis-à-vis de la dégradation des fibres élastiques dans le derme superficiel de peaux irradiées par des UVA.

- 5 Ce composé présente également un effet adéquat sur la protection du collagène.

### Exemple 7 : composition pour application topique

On prépare l'émulsion suivante de façon classique (% en poids) :

10	- composé de l'Exemple 1	1 %
	- isostéarate de propylène glycol	13 %
	- polyéthylène glycol (8 OE)	5 %
	- propylène glycol	3 %
15	- pentylène glycol	3 %
	- stéarate de glycéryle et stéarate de polyéthylène glycol (100 OE)	5 %
	- mono-stéarate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE)	0,5 %
	- alcool cétylique oxyéthyléné (20 OE) oxypropyléné (5 OP)	1 %
	- gélifiants	0,5 %
20	- benzoates d'alkyle en C <sub>12-15</sub>	4 %
	- éthanol	3 %
	- hydroxyde de sodium	0,12 %
	- conservateurs	qs
	- eau	qsp 100 %
25		

### Exemple 8 : crème de soin du visage

On prépare l'émulsion huile-dans-eau suivante de façon classique (% en poids) :

30	- Composé de l'exemple 2 .....	1 %
	- Stearate de glycérol .....	2 %



	- Polysorbate 60 (Tween 60® vendu par la société ICI).....	1 %
	- Acide stéarique .....	1,4 %
	- Triéthanolamine .....	0,7 %
	- Carbomer .....	0,4 %
5	- Fraction liquide du beurre de karité.....	12 %
	- Perhydrosqualène .....	12 %
	- Antioxydant .....	qs
	- Parfum .....	qs
	- Conservateur .....	qs
10	- Eau.....	qsp 100 %

### **Exemple 9 : lait pour le visage**

On prépare le lait suivant de façon classique (% en poids) :

15	- Huile de vaseline.....	7 %
	- Composé de l'exemple 2.....	1 %
	- Monostéarate de glycéryle, stéarate de polyéthylène glycol (100 OE) ....	3 %
	- Polymère carboxyvinylique .....	0,4 %
20	- Alcool stéarylique .....	0,7 %
	- Protéines de soja .....	3 %
	- NaOH .....	0,4 %
	- Conservateur .....	qs
	- Eau.....	qsp 100 %

25

### **Exemple 10 : lotion capillaire**

On prépare la lotion suivante de façon classique (% en poids) :

30	- composé de l'Exemple 1	1 %
	- propylène glycol	23 %
	- éthanol	55 %
	- eau	qsp 100 %

On peut appliquer cette lotion sur le scalp des individus alopéciques, pour prévenir les effets des UV, avant et/ou après exposition au soleil.

5 **Exemple 11 : lotion antichute**

On prépare la lotion suivante de façon classique (% en poids) :

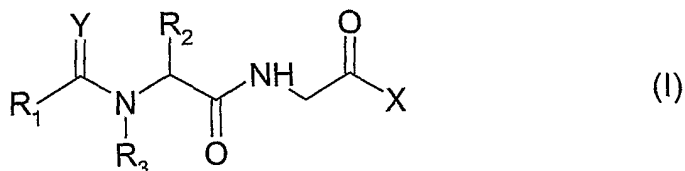
	- composé de l'Exemple 2	1 %
10	- propylène glycol	23 %
	- éthanol	55 %
	- Aminexil	1,5 %
	- eau	qsp 100 %

15 On peut appliquer cette lotion antichute sur le scalp des individus alopéciques.

## REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) :

5



dans laquelle :

- le radical Y représente O ou S,

10 - le radical R1 représente :

- (i) un atome d'hydrogène;

- (ii) un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone,

éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis

15 parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène); -CN; -COOR; -COR; -P(O)-(OR)<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR;

avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

20 lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi

O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR";

25 représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- (iii) un radical choisi parmi les radicaux -OR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -COOR; -COR ;

30 avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes

de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,  
 lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou  
 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi  
 O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements,  
 5 identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -  
 NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R"  
 représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou  
 insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire  
 perhalogéné;

10

- le radical R<sub>2</sub> représente un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique,  
 saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone,

éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis  
 parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal  
 15 (halogène); -CN; -COOR; -COR;

avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical  
 hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes  
 de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné,

lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou  
 20 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi  
 O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements,  
 identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -  
 NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R"  
 représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou  
 25 insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire  
 perhalogéné;

- le radical R<sub>3</sub> représente un radical choisi parmi ceux de formule (II) ou (III) :

(II)  $-A-C_6H_{(5-y)}-B_y$   
 30 (III)  $-C_6H_{(5-y)}-B_{y'}$

dans lesquelles :

- y est un entier compris entre 0 et 5 inclus, et y' est un entier compris entre 1  
 et 5 inclus;

- A est un radical divalent hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -COR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR; avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné, lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- B représente au moins un groupement, identique ou différent, choisi parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Halogène; -CN; -COOR; -COR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR, ou représente un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -COR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR; avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné, lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

- le radical X représente un radical choisi parmi -OH, -OR<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SR<sub>4</sub>, -COOR<sub>4</sub>; -COR<sub>4</sub>;

avec R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR; -O-COR; -SH; -SR; -S-COR; -NH<sub>2</sub>; -NHR; -NRR'; -NH-COR; -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -COR; avec R et R' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné; lesdits radicaux R et R' pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

lesdits radicaux R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant former ensemble avec N un cycle carboné à 5 ou 6 chaînons pouvant comprendre en outre au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et/ou S dans le cycle, et/ou pouvant être substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OH; -OR"; -O-COR"; -SH; -SR"; -S-COR"; -NH<sub>2</sub>; -NHR"; -NH-COR"; -Hal (halogène); -CN; -COOR"; -COR"; avec R" représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné;

ses sels d'acide minéral ou organique, ses isomères optiques, sous forme isolée ou en mélange racémique,

à l'exception des dérivés suivants :

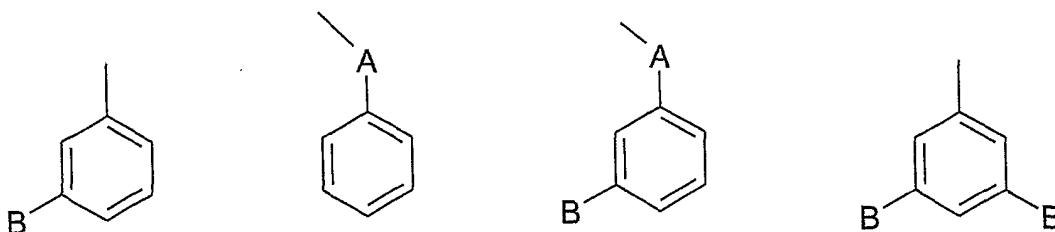
- 30 - *N*-Acétylglycyl-*N*-(benzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N*-Acétylglycyl-*N*-(2-nitrobenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester ;
- *N*-Acétylglycyl-*N*-(2,4-diméthoxybenzyl)-DL-valylglycine *tert*-butyl ester.

2. Composé selon la revendication 1 dans lequel :

- le radical Y représente l'oxygène, et/ou
- le radical R1 représente l'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12, et notamment 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, atomes de carbone, éventuellement substitué, et/ou
- 5 - les substituants de R1 sont choisis parmi -OH, -OR et/ou -P(O)-(OR)<sub>2</sub> avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné; et/ou
- le radical R2 représente un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12, notamment 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, atomes de carbone, éventuellement substitué; et/ou
- 10 - les substituants de R2 sont choisis parmi -OH et -OR avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné; et/ou
- 15 - le radical R3 représente un radical de formule -C<sub>6</sub>H<sub>(5-y)</sub>-B<sub>y</sub> pour lequel y' = 1, 2 ou 3; ou un radical de formule -A-C<sub>6</sub>H<sub>(5-y)</sub>-B<sub>y</sub> pour lequel y = 0, 1 ou 2; et/ou
- le radical A de R3 est un radical divalent hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué; et/ou
- 20 - le radical B de R3 représente au moins un groupement -OR; -NHR; -CN; -COOR; -COR ou représente un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué; et/ou
- les substituants de A et/ou de B sont choisis parmi -Hal (halogène, voire perhalogène); -CN; -COOR; -NO<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>-OR; avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné; et/ou
- 25 - le radical X représente un radical choisi parmi -OH ou -OR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué; et/ou
- 30 - les substituants de R4 de X sont choisis parmi -OH et -OR avec R représentant un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement halogéné, voire perhalogéné.

3. Composé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel :

- le radical R1 représente un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, éventuellement substitué par un groupement -OH ou -P(O)-(OR)<sub>2</sub> avec R représentant méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle; et/ou
- le radical R2 représente un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, ter-butyle ou isobutyle; et/ou
- le radical R3 représente un groupement choisi parmi l'une des formules suivantes :



10

dans lesquelles le radical divalent A est un méthylène, un éthylène, un propylène et/ou le radical B représente au moins un groupement -OR; -NHR; -CN; -COOR; -COR pour lesquels R désigne un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, ou représente un radical hydrocarboné choisi parmi un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, substitué par un ou plusieurs halogènes, notamment chlore, brome, iode ou fluor, et préférentiellement totalement halogéné (perhalogéné), tel que perfluoré, notamment le radical perfluorométhyle (-CF<sub>3</sub>).

15

- le radical X représente un radical choisi parmi -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

20

4. Composé selon l'une des revendications précédentes, de nom chimique :

- l'acide {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butyrylamino} acétique,
- le {2-[acétyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-3-méthyl-butyrylamino} acétate d'éthyle,
- l'acide [2-(acétyl-benzyl-amino)-3-méthyl-butyrylamino] acétique,
- le [2-(acétyl-benzyl-amino)-3-méthyl-butyrylamino] acétate d'éthyle,
- le (2-{benzyl-[(diethoxy-phosphoryl)-acétyl]-amino}-3-méthyl-butyrylamino) acétate d'éthyle.

25



5. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4.

5

6. Composition selon la revendication 5, dans laquelle le composé de formule (I) est présent en une quantité comprise entre 0,00001 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition, notamment entre 0,001 et 10% en poids, et de préférence entre 0,05 et 5% en poids, encore mieux entre 0,1 et 2% en poids, et  
10 préférentiellement entre 0,5 et 1% en poids.

7. Composition selon l'une des revendications 5 à 6, se présentant sous la forme d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée au soin et/ou au traitement des zones ulcérées ou ayant subi un stress ou microstress cutané,  
15 notamment généré par une exposition aux UV et/ou la mise en contact avec un produit irritant.

8. Composition selon l'une des revendications 5 à 6, se présentant sous la forme :

- d'un produit de soin, de traitement, de nettoyage ou de protection, de la peau du  
20 visage ou du corps y compris le cuir chevelu, tel qu'une composition de soin (de jour, de nuit, hydratante) du visage ou du corps; une composition anti-rides ou anti-age pour le visage; une composition matifiante pour le visage; une composition pour les peaux irritées;
- d'une composition de protection solaire, de bronzage artificiel (autobronzant) ou  
25 de soin après-soleil;
- d'une composition capillaire, et notamment une crème ou un gel protecteur solaire; une composition de soin du cuir chevelu, notamment anti-chute ou repousse des cheveux;
- d'un produit de maquillage de la peau du visage, du corps ou des lèvres, tel  
30 qu'un fond de teint, une crème teintée, un fard à joues ou à paupières, une poudre libre ou compacte, un stick anti-cernes, un stick camouflant, un rouge à lèvres, un soin des lèvres;
- d'un produit d'hygiène buccale tel qu'une pâte dentifrice ou une lotion de rinçage buccal.

9. Composition selon l'une des revendications 5 à 8, se présentant sous la forme d'une composition de soin de la peau du visage, de type anti-rides ou anti-age, ou d'une composition de protection solaire ou après-soleil.

5

10. Utilisation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4, ou d'une composition le comprenant telle que définie dans l'une des revendications 5 à 9, pour traiter, de manière préventive ou curative, les signes du vieillissement de la peau du corps ou du visage, qu'il soit chronobiologique ou photo-induit, et notamment le vieillissement généré par une diminution de l'élasticité de la peau et/ou par une dégradation du collagène dans la structure des tissus.

11. Utilisation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4, ou d'une composition le comprenant telle que définie dans l'une des revendications 5 à 9, pour traiter, de manière préventive ou curative, les rides et/ou ridules, la peau flétrie, le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau, l'amincissement du derme, la dégradation des fibres de collagène, la peau molle, la peau amincie; les dégradations internes de la peau consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violets.

12. Utilisation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4, ou d'une composition le comprenant telle que définie dans l'une des revendications 5 à 9, pour inhiber l'activité des élastases et/ou pour limiter et/ou combattre la dégradation des fibres élastiques.

13. Procédé de traitement cosmétique de la peau du corps ou du visage, y compris le cuir chevelu, dans lequel on applique sur la peau une composition cosmétique telle que définie dans l'une des revendications 5 à 9.

30