

(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
17 juin 2010 (17.06.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/067036 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07H 7/04 (2006.01) C07D 407/10 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/052499

(22) Date de dépôt international :

11 décembre 2009 (11.12.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0858537 12 décembre 2008 (12.12.2008) FR
61/140,294 23 décembre 2008 (23.12.2008) US

(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]; 20 avenue de Paris, F-78000 Versailles (FR). CAVEZZA, Alexandre [FR/FR]; 14 allée du bon Pêcheur, F-93320 Pavillon Sous Bois (FR).

(74) Mandataire : KROMER, Christophe; L'OREAL, RIVER PLAZA - DIPI, 25-29 Quai Aulagnier, F-92665 Asnieres-sur-Seine (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

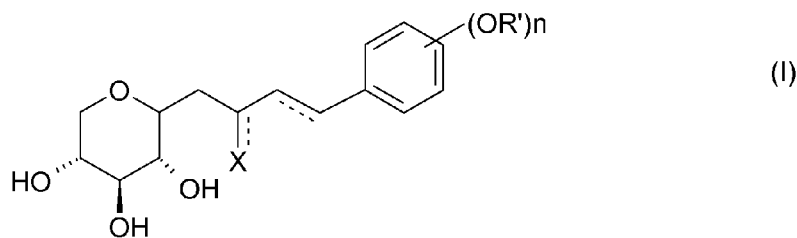
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)

(54) Title : NOVEL ARYL C-XYLOSIDE COMPOUNDS, AND COSMETIC USE

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSÉS C-XYLOSIDES ARYLE ET UTILISATION EN COSMÉTIQUE



(57) Abstract : The present invention relates to novel compounds of formula (I) where: X is an -OH or =O grouping; n is an integer between 0 and 5; R' is H or a C₁-C₄ alkyl radical, when n ≥ 2, two adjacent -OR' groupings can together form the divalent radical -O-CH₂O-, except when X = OH, the compound does not comprise a double ethylene link in the alpha position of the carbon having said OH. The invention also relates to the salts thereof, to the optical isomers thereof, to the cosmetic and pharmaceutical compositions containing same, and to the use thereof to prevent and cosmetically treat the signs of aging on the skin.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés de formule (I) dans laquelle: X désigne un groupement -OH ou =O; n est un entier allant de 0 à 5; R' désigne H ou un radical alkyle en C₁-C₄, lorsque n ≥ 2, deux groupements adjacents -OR' peuvent former ensemble radical divalent -O-CH₂O-; sous réserve que lorsque X = OH, le composé ne comporte pas de double liaison éthylénique en position alpha du carbone portant cet OH; ainsi que leurs sels, et leurs isomères optiques, les compositions cosmétiques et pharmaceutiques les comprenant, ainsi que leur utilisation pour prévenir et traiter cosmétiquement les signes cutanés du vieillissement.



WO 2010/067036 A1

Nouveaux composés C-xylosides aryle et utilisation en cosmétique

La présente invention concerne de nouveaux dérivés C-xylosides aryles, les compositions notamment cosmétiques les comprenant, ainsi que leur utilisation
5 pour lutter contre le vieillissement cutané.

Les femmes et les hommes ont tendance actuellement à vouloir paraître jeunes le plus longtemps possible et cherchent par conséquent à estomper les marques du vieillissement de la peau, qui se traduisent notamment par des rides et
10 des ridules. A ce sujet, la publicité et la mode font état de produits destinés à garder le plus longtemps possible une peau éclatante et sans ride, marques d'une peau jeune, d'autant plus que l'aspect physique agit sur le psychisme et/ou sur le moral.

Jusqu'à présent, on traitait les rides et les ridules à l'aide de produits cosmétiques contenant des actifs agissant sur la peau, par exemple en améliorant son
15 renouvellement cellulaire ou encore en favorisant la synthèse, ou en prévenant la dégradation, des fibres élastiques qui composent le tissu cutané.

On sait que la peau humaine est constituée de deux tissus l'un superficiel, l'épiderme, l'autre profond, le derme.
20

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, notamment le rôle
25 de protection de l'organisme des agressions extérieures (climat, rayons ultraviolets, tabac, ...), appelé "fonction barrière".

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 majoritairement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale. Ces composants sont synthétisés par les
30 fibroblastes. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Enfin, le derme est traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

La matrice extracellulaire du derme est composée de protéines appartenant à plusieurs grandes familles : les collagènes, les glycoprotéines matricielles autres que les collagènes (fibronéctine, laminine), l'élastine et les protéoglycannes. On trouve également dans la matrice extracellulaire du derme des glycosaminoglycannes sous forme libre (c'est à dire non liés à une protéine).
35

Il est maintenant bien établi que des interactions spécifiques existent entre ces
40 différentes classes de protéines pour donner naissance à un tissu fonctionnel.

Un espace extracellulaire (micromatrice) existe également dans l'épiderme. Cet espace joue un rôle fonctionnel extrêmement important dans le renouvellement et ou le maintien du tissu cellulaire.

5 Les protéoglycannes sont des macromolécules complexes constituées d'un tronc protéique central ramifié, ou réseau de protéines, auquel sont attachés de très nombreuses chaînes latérales polyosidiques appelées glycosaminoglycannes.

10 Dans la suite de la présente demande, on désignera les protéoglycannes par l'abréviation PGs et les glycosaminoglycannes par l'abréviation GAGs.

Les GAGs ont longtemps été désignés sous le terme de mucopolysaccharides acides en raison de leur forte capacité de rétention d'eau, de leur nature glucidique et de leur caractère acide provenant de leurs multiples charges négatives.

15 Ainsi, la polarité des GAGs les fait implicitement participer à certaines fonctions biologiques comme l'hydratation des tissus, la fixation des cations ou le rôle de barrière de filtration ionique.

20

Les PGs et les GAGs sont synthétisés par différentes cellules au niveau du derme et de l'épiderme: fibroblastes, kératinocytes et mélanocytes.

Les fibroblastes synthétisent majoritairement des collagènes, des glycoprotéines matricielles autres que les collagènes (fibronéctine, laminine), des GAGs, des protéoglycannes et de l'élastine. Les kératinocytes synthétisent majoritairement des GAGs sulfatés et de l'acide hyaluronique alors que les mélanocytes ne produisent apparemment pas d'acide hyaluronique.

30 Lors de leur incorporation dans un PG, les GAGs sont sous la forme de chaînes linéaires composées de la répétition d'un diholoside de base contenant toujours une hexosamine (glucosamine ou galactosamine) et un autre ose (acide glucuronique, acide iduronique ou galactose). La glucosamine est soit N-sulfatée, soit N-acétylée. En revanche, la galactosamine est toujours N-acétylée. En outre, il peut y avoir des groupes sulfates O-liés sur l'hexosamine, l'acide uronique et le galactose.

35 Le fort caractère anionique des GAGs s'explique par la présence de groupes carboxylates au sein des acides hexuroniques (acide glucuronique et acide iduronique) et de groupes sulfate O- et N-liés.

40 Les principaux GAGs sont l'acide hyaluronique ou hyaluronane (HA), l'héparane sulfate (HS), l'héparine (HP), la chondroïtine, la chondroïtine sulfate

(CS), la chondroïtine 4-sulfate ou chondroïtine sulfate A (CSA), la chondroïtine 6-sulfate ou chondroïtine sulfate C (CSC), le dermatane sulfate ou chondroïtine sulfate B (CSB) et le kératane sulfate (KS) qui diffère des autres glycosaminoglycannes par la présence de galactose à la place de l'acide uronique.

5

Les protéoglycanes (PGs) sont formés par l'ancrage de plusieurs chaînes de GAGs sur une chaîne polypeptidique (dite protéine porteuse ou protéine « core »).

10 Les GAGs peuvent également exister dans la matrice extracellulaire sous forme libre c'est à dire non liée à une protéine matricielle : c'est notamment le cas de l'acide hyaluronique.

Lors de la synthèse des PGs, les GAGs sont polymérisés à partir de ces structures d'ancrage.

15 La synthèse des GAGs nécessite l'action coordonnée et concertée d'enzymes très spécifiques (transférases, épimérasés, sulfotransférases) adjacentes dans la membrane du réticulum endoplasmique et de l'appareil de golgi. Puis une

20 multitude de réactions biochimiques (N-désacétylation, N- et O-sulfatations, épimérisation) modifient les deux oses constitutifs du motif de base et cela de manière hétérogène le long de la chaîne. D'une chaîne d'héparane sulfate à l'autre par exemple, le rapport acide glucuronique/acide iduronique, la nature, le nombre et la position des O-sulfatations, ainsi que le rapport N-sulfate/O-

25 sulfate peuvent varier, ce qui, potentiellement offre une immense diversité structurale.

De façon générale, les rôles biologiques des PGs sont très diversifiés, allant d'une fonction passive de support mécanique (par exemple serglycines) ou

30 d'un rôle de barrière ionique de filtration moléculaire (par exemple perlecanne et bamacanne de la membrane basale glomérulaire), à des effets plus spécifiques dans l'adhésion, l'étalement, la prolifération, la différenciation cellulaire ou la morphogenèse, ou, à des effets très spécifiques d'interactions PG-protéine, tels que la fonction de récepteur du bétaglycane ou l'interaction de

la décorine avec le collagène. Ils jouent également un rôle fondamental dans la libération contrôlée de différents facteurs de croissance.

Un des rôles du tissu conjonctif dermique est de protéger l'organisme contre
5 les agressions externes en formant en même temps une interface informative.
Pour ce faire, le derme possède une forte résistance mécanique en gardant, toutefois, une grande souplesse.

Sa résistance est assurée par le réseau dense des fibres de collagène, mais ce sont les PGs et l'acide hyaluronique, en assurant l'hydratation, la distribu-
10 tion et la souplesse des fibres qui font la différence entre la peau et, par exemple, le cuir.

Les PGs constituent 0,5 à 2 % du poids sec du derme, le collagène en représentant à lui seul jusqu'à 80 %.

15 La concentration et la distribution dans la peau humaine des GAGs et des PGs varient avec l'âge.

L'acide hyaluronique ou hyaluronanne (HA) est le principal GAG du derme, ce dernier renfermant la moitié d'HA de l'organisme.

La synthèse d'HA est effectuée notamment par les fibroblastes, à proximité de
20 la face interne de la membrane plasmique. Elle s'effectue de façon continue.
Ce polysaccharide gigantesque (plusieurs millions de daltons) possède une viscosité intrinsèque très élevée, assurant l'hydratation et l'assemblage des différents éléments du tissu conjonctif par formation de complexes supramoléculaires.

25 Le dermatanne sulfate (DS), initialement isolé du derme, est aussi très abondant dans la peau. Il constitue 40 à 50 % des GAGs dermiques.

Parallèlement aux mécanismes contribuant à l'élaboration de ces matrices extracellulaires spécialisées, il existe des processus de remodelage continuels
30 dont la régulation dépend de la balance entre synthèse et dégradation des éléments protéiques de la matrice.

Plusieurs familles de protéases matricielles sont maintenant décrites ainsi que les facteurs intervenant dans leur activation-inactivation.

5 Au cours du vieillissement chronologique et/ou photoinduit, le derme et l'épiderme subissent de nombreuses modifications et dégradations qui se traduisent, avec l'âge, par une flaccidité et une perte de souplesse cutanée.

Parmi les éléments dégradés (notamment collagène et élastine), les PGs et les GAGs sont également altérés. En effet, au cours du vieillissement, les fibroblastes et les kératinocytes produisent de moins en moins de PGs et de GAGs
10 et leur synthèse est imparfaite. Il en résulte une désorganisation importante : le dépôt des GAGs sur le squelette protéique formant le PG est anormal, ce qui a pour conséquence, une moins grande avidité pour l'eau de ces PGs et donc une diminution de l'hydratation et de la tonicité des tissus.

Restaurer une production normale de PGs et de GAGs par les fibroblastes et
15 les kératinocytes contribue, en partie, à compenser la perte en hydratation cutanée.

La dégradation de ces matrices contribue donc au phénomène d'assèchement et de perte de souplesse de la peau.

20

On comprend donc l'importance de pouvoir disposer de produits dont les effets visent à maintenir le taux de PGs et de GAGs dans la peau et lui maintenir ainsi entre autre une bonne hydratation et une bonne souplesse.

25 Il est connu du document WO 02/051828 d'utiliser des composés C-glycosides pour augmenter la synthèse des glycosaminoglycannes par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

Il est également connu du document WO 2006/128738 d'autres composés C-glycosides pour dépigmenter la peau.

30

La demanderesse a découvert, de manière surprenante et inattendue, que d'autres dérivés C-glycosides aryles sont capables d'améliorer la synthèse des

glycosaminoglycannes sulfatés comme la chondroïtine sulfate et le dermatane sulfate.

5 Leur efficacité est plus performante que celle des composés C-glycosides déjà connus. Ils sont plus efficaces pour améliorer le renouvellement épidermique et la fermeté de la peau et pour lutter plus efficacement contre les signes du vieillissement cutané. Ils ont également un effet bénéfique sur la structure de la jonction dermo-épidermique, notamment sur la cohésion entre derme et épiderme.

10

Ces nouveaux composés trouvent donc une application particulière dans les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, en particulier dermatologiques, destinées à prévenir et/ou traiter cosmétiquement le vieillissement cutané; notamment prévenir et/ou traiter, en particulier par voie topique, les signes cutanés du vieillissement, et tout particulièrement les signes cutanés liés à une peau ridée, une peau présentant une altération de ses propriétés viscoélastiques ou biomécaniques, une peau présentant une altération dans la cohésion de ses tissus, une peau amincie et/ou une peau présentant une altération de son aspect de surface.

20

Les compositions selon l'invention peuvent permettre plus particulièrement de maintenir et/ou de restaurer les propriétés d'extensibilité, de tonicité, de fermeté, de souplesse, de densité et/ou d'élasticité de la peau.

25 Par "propriétés biomécaniques de la peau", on entend ici les propriétés d'extensibilité, de tonicité, de fermeté, de souplesse et/ou d'élasticité de la peau.

Par "signes cutanés du vieillissement", on entend ici toute modification de l'aspect extérieur de la peau due au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou extrinsèque, en particulier photoinduit ou hormonal; parmi ces signes, on peut distinguer:

30 - la peau ridée, qui se traduit notamment par l'apparition de rides et/ou ridules,
- la peau présentant une altération de ses propriétés viscoélastiques ou biomécaniques, ou peau présentant un manque d'élasticité et/ou d'extensibilité et/ou de fermeté et/ou de souplesse et/ou de tonicité, qui se traduit notamment par une peau flétrie, molle, relâchée ou affaissée,

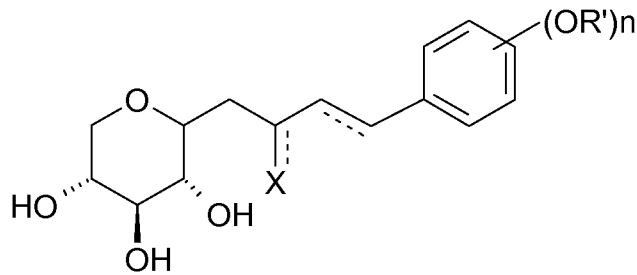
35 - la peau présentant une altération de la cohésion de ses tissus;
- la peau amincie,

40 - la peau présentant une altération de son aspect de surface, qui se traduit notamment par une altération du grain de la peau, par exemple une rugosité.

La présente invention a donc pour objet de nouveaux composés C-glycosides aminés de formule (I) telle que définie ci-après.

L'invention concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un tel composé.

Les composés selon l'invention répondent donc à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

X désigne un groupement $-OH$ ou $=O$;

n est un entier allant de 0 à 5 ;

R' désigne :

un atome d'hydrogène ou

un radical alkyle linéaire en C₁-C₄ ou ramifié en C₃-C₄, ou un radical hydrocarboné insaturé en C₃-C₄ ,

lorsque $n \geq 2$, deux groupements adjacents $-OR'$ peuvent former ensemble radical divalent $-O-CH_2-O-$;

sous réserve que lorsque $X = OH$, le composé ne comporte pas de double liaison éthylénique en position alpha du carbone portant cet OH ;

ainsi que leurs sels, et leurs isomères optiques.

Le terme alkyle, dans le cadre de la présente invention, signifie une chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée. Parmi les groupes alkyle convenant à la mise en œuvre de l'invention, on peut notamment citer les groupes méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle, n-butyle, t-butyle, isobutyle, sec-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle.

De préférence,

X désigne un groupement $-OH$ ou $=O$;

n est un entier allant de 0 à 3 ;

R' désigne :

un atome d'hydrogène ou
 un radical alkyle linéaire en C₁-C₄ , notamment un radical méthyle ou n-butyle ;
 ou un radical -CO-CH₃ ;

- 5 lorsque $n \geq 2$, deux groupements adjacents -OR' peuvent former ensemble radical divalent -O-CH₂-O- ;

Préférentiellement :

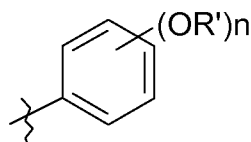
X désigne un groupement -OH ou =O ;

- 10 n est un entier allant de 0 à 3 ;

R' désigne :

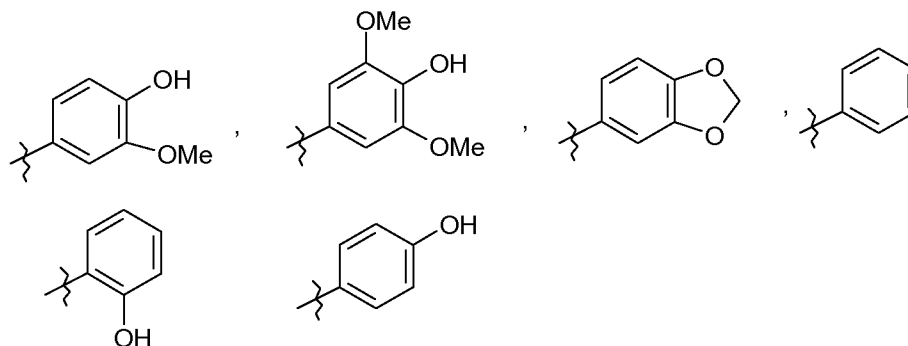
un atome d'hydrogène ou
 un radical méthyle .

- 15 En particulier, n et R' peuvent être tels que la partie aromatique



des composés de formule (I°) peut correspondre à l'une des structures suivantes :

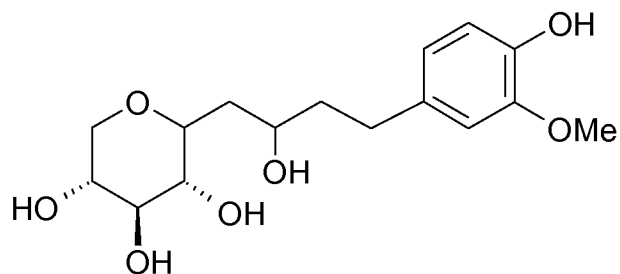
20



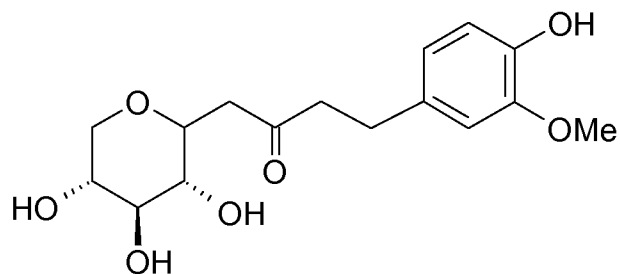
On peut citer en particulier les composés de formule (I) suivants (y compris leurs sels ou leurs solvates) :

25

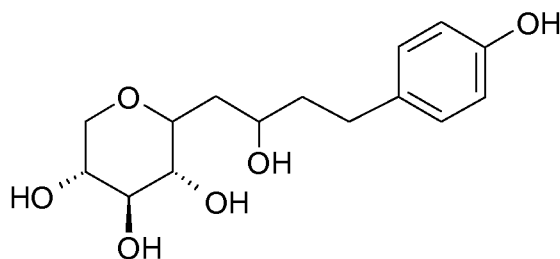
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxy,3-méthoxy-phenyl) butane-2-ol (composé 1) :



- 5 - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxy,3-méthoxy-phényl) butane-2-one (composé 2) :

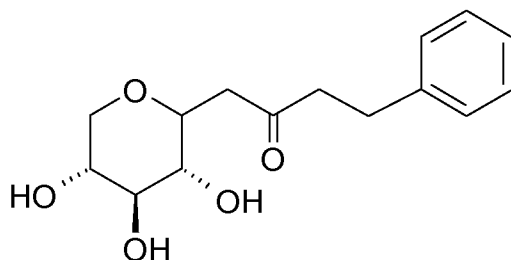


- 10 - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxyphényl) butane-2-ol (composé 3) :



15

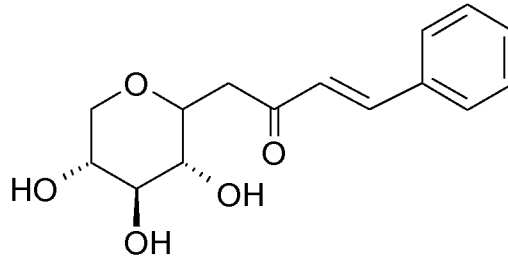
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl butane-2-one (composé 4)



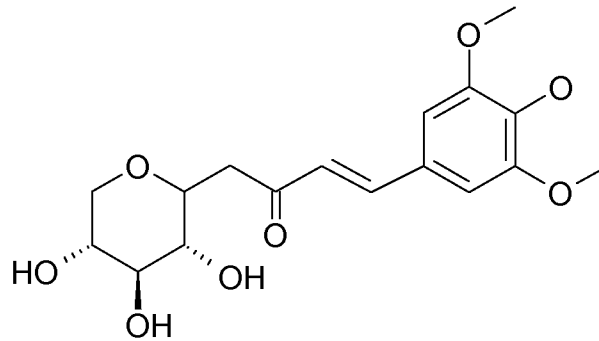
20

- (3E)-1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl but-3-ène-2-one

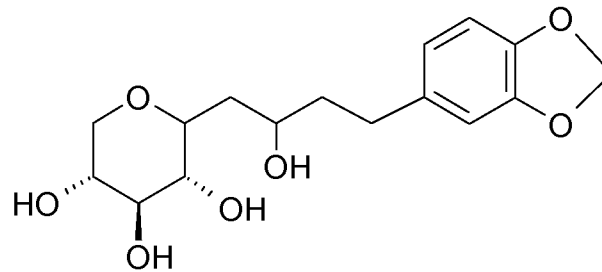
(composé 5) :



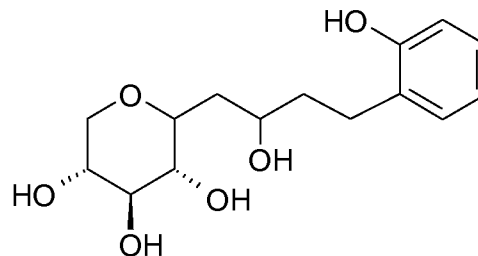
- 5 - (3E)-1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-[4-hydroxy, (3,5)-diméthoxy-phényl] but-3-ène-2-one (composé 6) :



- 10 - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-[(3,4)-méthylènedioxyphényl] butane-2-ol (composé 7) :

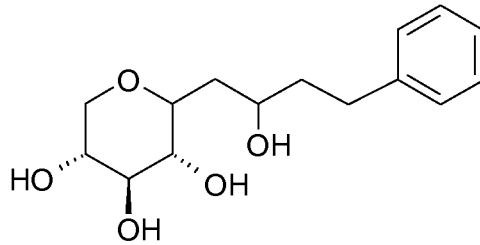


- 15 - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(2-hydroxyphényl) butane-2-ol (composé 8) :



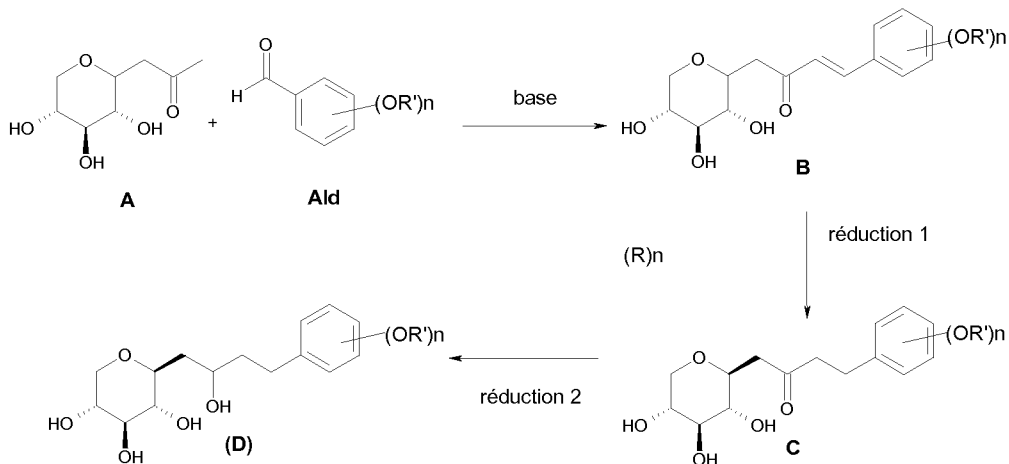
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl butane-2-ol
(composé 9) :

5



Les solvates acceptables des composés décrits dans la présente invention comprennent des solvates conventionnels tels que ceux formés lors de la dernière étape de préparation desdits composés du fait de la présence de solvants. A titre d'exemple, on peut citer les solvates dus à la présence d'eau ou d'alcools linéaires ou ramifiés comme l'éthanol ou l'isopropanol.

15 Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le schéma I ci-après :



20 par réaction de la C- -D-xylopyranoside-n-propane-2-one (A) (composé décrit à l'exemple 1 de la demande WO 02/051828) avec 1 à 2 équivalents de benzaldéhyde de formule (III) (Ald) dans laquelle n et R' ont les significations telles que décrites précédemment dans les composés de formule (I), notamment à la température ambiante (25 °C), dans un solvant polaire tel que l'eau, l'éthanol; l'isopropanol, le méthanol, en présence d'une base (par exemple la soude ou le méthylate de sodium), notamment pendant 1 à 20 heures.

25 Le produit d'aldolisation (B) obtenu peut ensuite être réduit partiellement de façon connue par hydrogénation catalytique (par exemple Pd/C / H₂) pour obtenir le composé (C). Le composé (C) peut à son tour être réduit de façon

connue à l'aide d'un hydrure (par exemple borohydrure de sodium) ou bien par hydrogénation catalytique avec du palladium sur charbon suivi d'une étape d'hydrogénation en présence d'hydrogène sous pression, pour obtenir le composé (D).

- 5 Les composés B, C, D sont des composés conforme à la structure de formule (I) décrite précédemment.

La présente invention concerne également une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un composé de formule (I) tel que
10 décrit ci-dessus. La composition est en particulier une composition cosmétique ou dermatologique.

Le composé de formule (I) peut être présent dans les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, en une quantité qui peut être comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 à 5% en poids, notamment entre 0,5 à
15 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition comprend en outre un milieu physiologiquement acceptable, qui sera préférentiellement un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement, notamment dermatologiquement, acceptable, c'est-à-dire sans odeur, couleur ou aspect désagréable, et qui ne génère pas de picotement, tiraillement ou
20 rougeur inacceptable pour l'utilisateur. En particulier la composition est adaptée à une application topique sur la peau.

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec les matières kératiniques d'êtres humains comme la peau du corps ou du visage, les lèvres, les muqueuses, les cils, les ongles, le cuir chevelu et/ou les
25 cheveux.

La composition selon l'invention peut alors comprendre tous les adjuvants cosmétiques usuellement employés dans le domaine d'application envisagée.

On peut notamment citer l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools
30 en C₁-C₆ et les esters d'acide carboxylique en C₂-C₁₀; les huiles hydrocarbonées, les huiles siliconées, les huiles fluorées, les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants, les actifs cosmétiques ou dermatologiques, les filtres UV, les polymères filmogènes, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les
35 bactéricides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

Ces éventuels adjuvants peuvent être présents dans la composition à raison de 0,001 à 80% en poids, notamment 0,1 à 40% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse
40 ou dans la phase aqueuse de la composition, ou dans des vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis

par l'homme du métier de manière telle que les propriétés avantageuses des composés selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

- 5 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (al-
10 cool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

- Comme gélifiants ou épaississants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copoly-
15 mères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles; comme gélifiants ou épaississants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, et la silice hydrophobe.

- Comme actifs, il sera avantageux d'introduire dans la composition utilisée selon
20 l'invention au moins un composé choisi parmi: les agents desquamants; les agents hydratants; les agents dépigmentants ou propigmentants; les agents anti-glycation; les inhibiteurs de NO-synthase; les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des
25 kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes; les agents myorelaxants et/ou les agents dermo-décontractants; les agents tenseurs; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire; les agents agissant sur la microcirculation; les agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules; et leurs mélanges.

- 30 Des exemples de tels composés additionnels sont: le rétinol et ses dérivés tels que le palmitate de rétinyle; l'acide ascorbique et ses dérivés tels que l'ascorbyl phosphate de magnésium et le glucoside d'ascorbyle; le tocophérol et ses dérivés tels que l'acétate de tocophéryle; l'acide nicotinique et ses précurseurs tels que la nicotinamide; l'ubiquinone; le glutathion et ses
35 précurseurs tels que l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique; les extraits de plantes et notamment les protéines végétales et leurs hydrolysats, ainsi que les phytohormones; les extraits marins tels que les extraits d'algues; les extraits bactériens; les sapogénines telles que la diosgénine et les extraits de Wild Yam en contenant; les céramides; les hydroxyacides tels que l'acide salicylique
40 et l'acide n-octanoyl-5-salicylique; le resvératrol; les oligopeptides et pseudodipeptides et leurs dérivés acylés; les sels de manganèse et de

magnésium, en particulier les gluconates; et leurs mélanges.

Comme indiqué précédemment, la composition selon l'invention peut également renfermer des filtres UV ou agents photoprotecteurs actifs dans l'UVA
5 et/ou l'UVB, sous forme de composés organiques ou inorganiques, ces derniers étant éventuellement enrobés pour les rendre hydrophobes.

Les agents photoprotecteurs organiques peuvent notamment être choisis parmi: les anthranilates, en particulier l'anthranilate de menthyle; les benzophénone-
10 5, la benzophénone-6, la benzophénone-8, la benzophénone-9, la benzophénone-12, et préférentiellement la Benzophénone-3 (Oxybenzone), ou la Benzophénone-4 (Uvinul MS40 de BASF); les benzylidènes-camphres, en particulier le 3-benzylidène-camphre, l'acide benzylidèncampho-sulfonique, le benzalkoniumméthosulfate de camphre, le polyacrylamidométhylbenzylidène
15 camphre, l'acide téréphthalylidène di-camphre sulfonique, et préférentiellement le 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300 de Merck); les benzimidazoles, en particulier le benzimidazilate (Neo Heliopan AP de Haarmann et Reimer), ou l'acide phénylbenzimidazole sulfonique (Eusolex 232 de Merck); les benzotriazoles, en particulier le drométrizole trisiloxane, ou le méthylène bis-
20 benzotriazolyltétraméthylbutylphénol (Tinosorb M de Ciba); les cinnamates, en particulier le cinoxate, le DEA méthoxycinnamate, le méthylcinnamate de diisopropyle, le glycéryl éthylhexanoate de diméthoxycinnamate, le méthoxycinnamate d'isopropyle, le cinnamate d'isoamyle, et préférentiellement l'éthocrylène (Uvinul N35 de BASF), l'octylméthoxycinnamate (Parsol MCX de Hoffmann La
25 Roche), ou l'octocrylène (Uvinul 539 de BASF); les dibenzoylméthanes, en particulier le butyl méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789); les imidazolines, en particulier l'éthylhexyl diméthoxybenzylidène dioxoimidazoline; les PABA, en particulier l'éthyl Dihydroxypropyl PABA, l'éthylhexyldiméthyl PABA, le glycéryl PABA, le PABA, le PEG-25 PABA, et préférentiellement la diéthylhexylbutamido-triazone (Uvasorb HEB de 3V Sigma), l'éthylhexyltriazone (Uvinul T150 de
30 BASF), ou l'éthyl PABA (benzocaïne); les salicylates, en particulier le salicylate de dipropylèneglycol, le salicylate d'éthylhexyle, l'homosalate, ou le TEA salicylate; les triazines, en particulier l'anisotriazine (Tinosorb S de Ciba); le drométrizole trisiloxane.

35 Les agents photoprotecteurs inorganiques sont de préférence constitués d'oxyde de zinc et/ou de dioxyde de titane, de préférence de taille nanométrique, éventuellement enrobés d'alumine et/ou d'acide stéarique.

40 Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, et notamment sous forme d'une solution aqueuse ou hydroalcoolique, éventuellement

gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique; de gel aqueux ou huileux. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. On préfère utiliser selon cette invention une composition sous la forme d'une émulsion notamment huile-dans-eau.

La composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'un gel, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80% en poids, de préférence de 8 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsifiant et le co-émulsifiant peuvent être présents en une proportion allant de 0,3 à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut constituer une composition de soin de la peau, et notamment une crème de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires); un lait de démaquillage, un lait corporel de protection ou de soin, un lait anti-solaire; une lotion, gel ou mousse pour le soin de la peau, comme une lotion de nettoyage.

La composition selon l'invention est avantageusement une composition anti-âge, notamment de soin, destinée à traiter et/ou lutter contre, cosmétiquement, les signes extérieurs du vieillissement cutané; la composition est plus particulièrement une composition de soin des peaux matures.

La composition peut être également une composition de maquillage, notamment un fond de teint.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique de la peau, comprenant l'application sur la peau, d'une composition cosmétique telle que définie ci-dessus. Ce procédé trouve une application avantageuse dans le traitement de la peau, notamment de la peau mature et/ou de la peau ridée, en particulier du visage, notamment du front, du cou et/ou des mains.

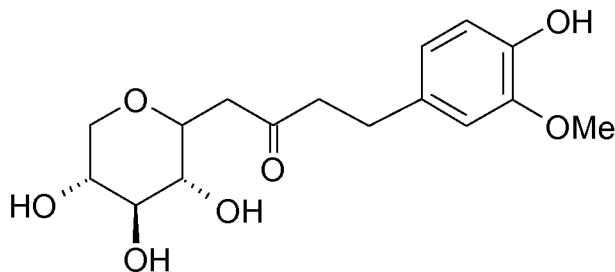
L'invention concerne également l'utilisation cosmétique non thérapeutique d'une composition cosmétique telle que définie ci-dessus ou d'un composé de formule (I) tel que décrit précédemment, pour prévenir et/ou traiter les signes cutanés du vieillissement, notamment les signes cutanés choisis parmi la peau ridée, la peau présentant une altération de ses propriétés viscoélastiques ou biomécaniques, la peau présentant une altération dans la cohésion de ses tissus, la peau amincie, et la peau présentant une altération de son aspect de surface.

L'invention concerne aussi l'utilisation cosmétique non thérapeutique d'une composition telle que définie ci-dessus ou d'un composé de formule (I) tel que décrit précédemment, pour améliorer la fermeté de la peau et/ou pour améliorer la structure de la jonction dermo-épidermique et/ou pour renforcer la cohésion entre le derme et l'épiderme.

15

L'invention est illustrée plus en détail par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1 : Synthèse du - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxy,3-méthoxy-phényl) butane-2-one
(Composé 2)



Dans 50 ml de méthanol anhydre, on a fait réagir 5 g (1 eq) de C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one, avec du méthylate de sodium à 30% dans le méthanol (7.55 ml, 1.5 éq), puis on a ajouté 6.69 g (1.05 éq) de 4-benzyloxy-3-méthoxybenzaldehyde

Le milieu réactionnel a été agité pendant 15 heures à température ambiante (25 °C), puis a été dilué dans le dichlorométhane puis lavé avec une solution aqueuse de NH_4Cl . La phase organique a ensuite été séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. L'huile marron claire obtenue a été purifiée sur gel de silice pour obtenir l'intermédiaire (B) correspondant (solide jaune pâle, rendement de 30%).

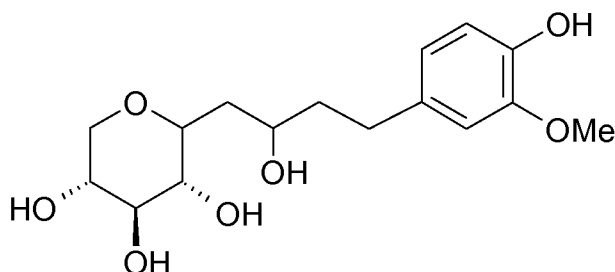
L'intermédiaire réactionnel (B) obtenu (2 g, 1 éq) a été solubilisé dans un mélange eau/éthanol (5 ml/50 ml). Le palladium sur charbon à 10% (400 mg, 0.78 équivalent) a ensuite été ajouté ainsi que le cyclohexène (10 ml, 20.5 équivalents). Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 5 heures, puis laissé

refroidir à température ambiante pour être filtré et concentré sous vide. On a ainsi obtenu 1,57 g (1,57 g, huile jaune légèrement verte) correspondant au composé 2.

- 5 Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

10 **Exemple 2 : Synthèse du 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxy,3-méthoxy-phenyl) butane-2-ol**

(Composé 1)



15

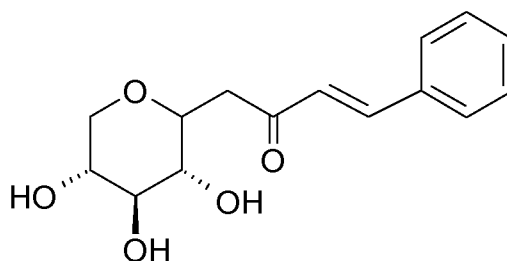
- Le composé 2 obtenu à l'exemple 1 (1.57 g, 1 éq) a été solubilisé dans l'éthanol (20 ml) puis le borohydrure de sodium (0.182 g, 1 éq) a été additionné par petites portions. Le milieu a été agité à température ambiante pendant 12 heures. Puis de l'acétone a été additionné pour détruire le borohydrure de sodium en excès, puis de l'acide chlorhydrique aqueux (1N) pour ajuster le pH à 2. Le milieu réactionnel a été concentré sous vide, et repris dans l'eau, puis lavé deux fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse a ensuite été extraite avec du butanol, et les phases organiques ont été réunies et concentrées sous vide. Le produit brut obtenu a été purifié sur gel de silice pour obtenir 0,53g (rendement de 34%) d'une huile légèrement jaune correspondant au composé 1 pur.
- 20
- 25

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

30

Exemple 3 : Synthèse du (3E)-1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl but-3-ène-2-one

(Composé 5)



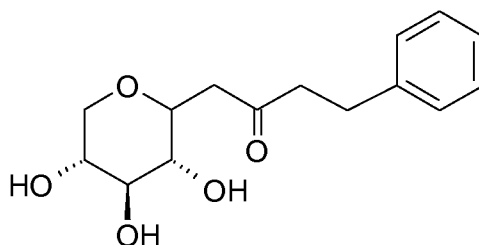
Dans 50 ml d'éthanol, on a fait réagir 2 g (10,5 mmol) de C-β-D-xylopyranoside-
 n-propane-2-one, avec 1,2 g (11,6 mmole) de benzaldéhyde, puis on a ajouté
 5,8 ml (15,8 mmol) d'une solution de méthylate de sodium à 21 % dans l'étha-
 5 nol. Le milieu a été agité pendant une heure puis la réaction a été stoppée par
 addition d'une solution saturée en chlorure d'ammonium.

Le milieu réactionnel a ensuite été concentré sous vide et repris dans l'eau. La
 10 phase aqueuse a extraite avec du butanol. Les phases organiques ont été sé-
 chées et concentrées sous vide. Le produit brut obtenu a été purifié sur gel de
 silice pour obtenir 700 mg (rendement 25%) du produit pur attendu sous forme
 d'un solide blanc.

15 Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure du pro-
 duit attendu.

Exemple 4 : Synthèse du 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl butane-2-one

20 **(composé 4):**

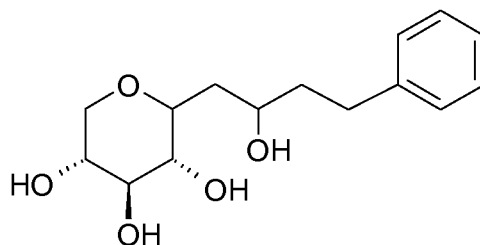


25

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on a introduit 12 g du compo-
 sé 5 de l'exemple 3 dans 70 ml de méthanol et on a ajouté 0,5 g de palladium
 sur charbon à 10 % molaire. Le mélange réactionnel a été agité et placé sous
 pression d'hydrogène (100000 Pa soit 1 bar) pendant 15 heures. Ensuite,
 30 l'insoluble a été filtré sur une couche de célite, et le filtrat a été évaporé sous
 vide. On a obtenu 12 g (rendement 99%) de composé 4 sous forme d'un pro-
 duit solide blanc cassé.

Exemple 5 : Synthèse du : (composé 4) : 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl butane-2-ol

Composé 9



5

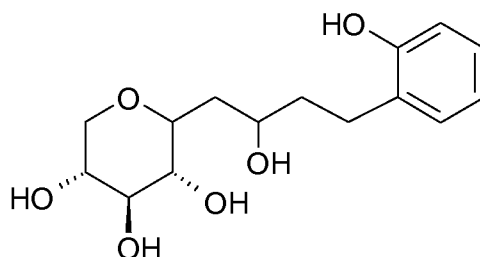
Dans un ballon de 250 ml, muni d'un agitateur magnétique, on a introduit, sous azote, 12 g (0,043 mol) du composé 4 de l'exemple 4 dans 100 ml de méthanol. 1,954 g (0,0514 mole, 1,2 éq.) de borohydrure de sodium a ensuite été ajouté en petites portions sous forte agitation à -20°C. A la fin de l'addition, l'agitation a été maintenue pendant 10 minutes à 0°C, puis le mélange a été hydrolysé à cette température, à l'aide d'HCl (3N) jusqu'à pH = 4. Le mélange réactionnel a ensuite été évaporé à sec sous vide. Le résidu obtenu a été dilué par l'acétone, puis filtré pour éliminer les sels formés et le filtrat a été évaporé puis séché sous vide. Le produit brut obtenu a été purifié par flash chromatographie sur une colonne de silice (éluant : éther, puis acétone) pour récupérer le composé 9 attendu (rendement 72 %) sous forme de cristaux blancs cassés.

20

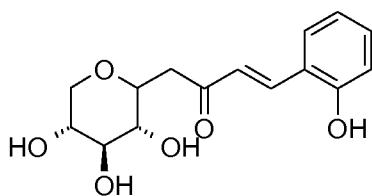
Exemple 6 : Synthèse du 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(2-hydroxyphényl) butane-2-ol

composé 8

25



30 a) Synthèse du composé A de formule :



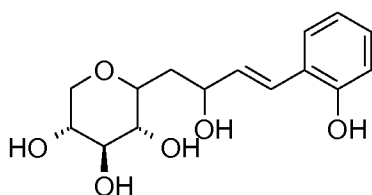
Composé A

La C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one (1équiv., 4.00g) en solution dans un mélange éthanol (4.5ml) + eau (3.5ml) a été traitée par une solution aqueuse de soude (3.5équiv., 2.94 g, dans 27 ml d'eau) à température ambiante. Après 2 heures d'agitation, le salicyaldéhyde (1.2équiv., 2.7 ml) a été additionné goutte-à-goutte à température ambiante. Après 20 heures d'agitation, le pH a été ajusté à 6 puis le mélange réactionnel a été concentré. L'analyse par CCM du brut réactionnel a révélé la formation d'un nouveau produit largement majoritaire ($R_f = 0.38$ pour $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 80/20$)

La purification de ce résidu par chromatographie sur colonne de silice (dépôt solide, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 80/20$) permet de récupérer le composé A attendu sous la forme d'une poudre orange (4.27g, rdt = 69%).

15

b) Synthèse du composé B de formule :



Composé B

Le composé A (1équiv., 4.2g) a été mis en solution dans méthanol (150 ml) puis a été traité par NaBH_4 (2équiv., 1.1g), ajouté à température ambiante, par portions pour limiter l'effervescence qui se produit. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 heures, durée au bout de laquelle une analyse par CCM du mélange réactionnel a révélé la disparition complète du produit de départ. L'excès de réducteur a été neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20mL) puis le mélange réactionnel a été concentré. Le brut réactionnel a été purifié par chromatographie sur colonne de silice ($R_f = 0.45$ pour $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 80/20$) pour obtenir le composé B..

30

c) Synthèse du 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(2-hydroxyphényl) butane-2-ol

Le composé B (120mg) a été mis en solution dans 10 ml d'éthanol, auxquels 3 gouttes d'eau ont été ajoutés, puis a été hydrogéné à 30°C en utilisant du catalyseur Pd/C 10%. Après évaporation, le produit attendu est obtenu sous la forme d'une huile beige (60mg, rdt = 49%).

Exemple 7

Etude de l'effet de dérivés C-glycosides sur la synthèse des glycosaminoglycannes sulfatés sur fibroblastes et sur kératinocytes :

L'étude est faite par mesure de l'incorporation de glucosamine radioactive dans la matrice néosynthétisée par des cultures de fibroblastes dermiques humains normaux ou par des kératinocytes. L'incorporation de glucosamine radioactive indique une néosynthèse spécifique de glycosaminoglycannes *via* une incorporation de la forme acétylée de cette glucosamine.

Les cultures de fibroblastes sont effectuées selon les méthodes classiques de culture cellulaire, à savoir en milieu DMEM vendu par la société Gibco, en présence de L-glutamine (2 mM), de pénicilline (50 UI/ml) et de 10% de sérum de veau foetal (Gibco).

Les cultures de kératinocytes sont effectuées en milieu Keratinocyte-SFM vendu par la société Gibco , en présence d'EGF (Epidermal Growth Factor) (0,25 ng/ml), d'extrait pituitaire (25 µg/ml) et de gentamycine (25 µg/ml).

Les fibroblastes et les kératinocytes ont été cultivés en plaques de 96 puits. A confluence, le milieu de culture a été remplacé par du milieu de culture adéquat contenant ou non (témoin) le composé à tester ou la référence, puis les cellules ont été incubées pendant 48 heures. Le marqueur radioactif ³⁵S-sulfate a été ajouté (40 µCi final) et les cellules ont été incubées pendant 24 heures supplémentaires. Toutes les conditions ont été réalisées 3 fois.

Les glycosaminoglycannes de la matrice extracellulaire ont été extraits avec un volume tampon chaotropique (Tris/HCl 50 mM, guanidine 4 M, EDTA 5 mM, pH 8,0).

Les GAGs sulfatés ont été purifiés par chromatographie d'échanges d'ions : absorption des molécules anioniques sur billes de Q-Séparose dans des conditions de forte stringence, désorption des molécules peu et moyennement anioniques avec une solution urée 6 M NaCl 0,2 mM, puis lavages.

5 La radioactivité incorporée dans les molécules très cationiques restées sur le support (GAGs majoritairement) a été mesurée par scintillation liquide.

Les résultats sont évalués par apport à un témoin constitué par des cellules n'ayant pas été traitées avec un composé de formule (I).

10 Un témoin positif (TGF β à 10 ng/ml) connu pour stimuler la synthèse des GAGs est introduit dans le test effectué sur fibroblastes comme référence positive .

Un témoin positif (CaCl₂ à 1,4 mM) connu pour stimuler la synthèse des GAGs est introduit dans le test effectué sur kératinocytes comme référence positive .

15 Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation de la synthèse des glycosaminoglycanes par rapport au témoin.

On a effectué 3 essais pour le composé testé.

20 Les comparaisons des résultats obtenus pour un composé testé ont été réalisées à l'aide du test de Student.

L'écart type de la moyenne (esm) a été calculé selon la relation suivante :

$$\text{esm} = \text{écart type} / (n)^{1/2}$$

25 n étant le nombre d'essais effectués.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Traitement sur fibroblastes	Valeur moyenne	esm	n	%	p
-----------------------------	----------------	-----	---	---	---

Contrôle (milieu de culture)		2332	7	3-3	100-100	0,01 à 0,05
Contrôle positif (TGF β)		4062	9	3-3	174	<0,001
Composé de l'exemple 2	40 μ M	8130	28	3	351	<0,001
	120 μ M	15318	22	3	657	<0,001

Traitement sur kératinocytes		Valeur moyenne	esm	n	%	p
Contrôle (milieu de culture)		4526	4	3-3	100-100	0,01 à 0,05
Contrôle positif (CaCl ₂)		5273	3	3-3	117	0,001 à 0,01
Composé de l'exemple 2	0,37 mM	31999	23	3	707	<0,001
	1,1 mM	36795	34	3	813	<0,001

Les valeurs mesurées sont données en coups par minute (cpm)

n : nombre d'essais effectués

5 p : intervalle de confiance

esm : écart type de la moyenne

Les résultats obtenus montrent de façon significative que le composé de l'exemple 2 (Composé 1) est très efficace pour augmenter la synthèse des
10 GAGs sulfatés.

Cette activité permet d'attribuer à ce composé une activité biologique sur la fermeté de la peau et ainsi d'estomper les signes du vieillissement cutané.

Dans un autre plan d'expérience, on a évalué les composés des exemples 5
15 (composé 9) et 6 (composé 8).

Traitement sur fibroblastes		Valeur moyenne	esm	n	%
Contrôle (milieu de culture)		2518	2	2	100
Composé 8 de l'exemple 6	0,1 mM	2938	13	2	117
	1 mM	10371	34	2	412
Composé 9 de l'exemple 5	0,1 mM	10838	9	2	430
	1 mM	23620	21	2	938

Traitement sur kératinocytes		Valeur moyenne	esm	n	%
Contrôle (milieu de culture)		4526	4	2	100
Composé 8 de l'exemple 6	0,1 mM	40552	40	2	316
	1 mM	85456	47	2	665
Composé 9 de l'exemple 5	0,1 μ M	24106	5	2	563
	1 μ M	99041	112	2	547

- 5 Les résultats obtenus montrent de façon significative que les composés 1, 8 et 91 sont très efficaces pour augmenter la synthèse des GAGs sulfatés.

Cette activité permet d'attribuer à ce composé une activité biologique sur la fermeté de la peau et ainsi d'estomper les signes du vieillissement cutané.

5

Exemple 7

On prépare une crème de soin du visage de type émulsion huile-dans-eau, comprenant (% en poids) :

10	composé de l'exemple 2	0,005%
	stéarate de glycérol	2%
	polysorbate 60 (Tween 60 de ICI)	1%
	acide stéarique	1,4%
	triéthanolamine	0,7%
15	carbomer	0,4%
	fraction liquide du beurre de karité	12%
	perhydrosqualène	12%
	antioxydant	qs
	parfum, conservateur	qs
20	eau	qsp 100%

Une composition similaire est préparée avec le composé des exemples 1 ou 3 à 5.

25 La composition appliquée sur le visage permet de renforcer la fermeté de la peau et ainsi d'estomper les signes du vieillissement cutané.

Exemple 8

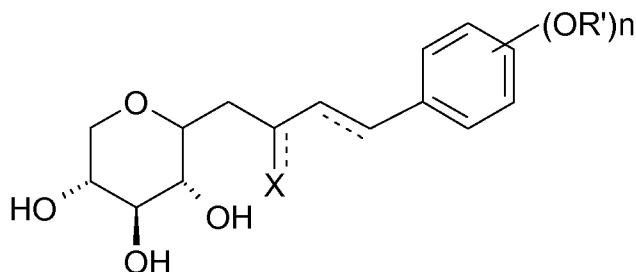
30	On prépare un gel anti-âge pour la peau comprenant (% en poids) :	
	composé de l'exemple 2	2%
	hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules)	1%
	antioxydant	qs
	parfum, conservateur	qs
35	isopropanol	40%
	eau	qsp 100%

Une composition similaire est préparée avec le composé des exemples 1 ou 3 à 5.

40 La composition appliquée sur le visage permet de renforcer la fermeté de la peau et ainsi d'estomper les signes du vieillissement cutané.

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I):



5

dans laquelle :

X désigne un groupement $-OH$ ou $=O$;

10 n est un entier allant de 0 à 5 ;

R' désigne :

un atome d'hydrogène ou

un radical alkyle linéaire en C_1-C_4 ou ramifié en C_3-C_4 , ou un radical hydrocarboné insaturé en C_3-C_4 ,

15 lorsque $n \geq 2$, deux groupements adjacents $-OR'$ peuvent former ensemble radical divalent $-O-CH_2-O-$;

sous réserve que lorsque $X = OH$, le composé ne comporte pas de double liaison éthylénique en position alpha du carbone portant cet OH ;

ainsi que leurs sels, et leurs isomères optiques.

20

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels:

X désigne un groupement $-OH$ ou $=O$;

n est un entier allant de 0 à 3 ;

R' désigne :

25 un atome d'hydrogène ou

un radical alkyle linéaire en C_1-C_4 , notamment un radical méthyle ou n-butyle ;

ou un radical $-CO-CH_3$;

30 lorsque $n \geq 2$, deux groupements adjacents $-OR'$ peuvent former ensemble radical divalent $-O-CH_2-O-$.

3. Composés selon l'une des revendications précédentes, dans lesquels :

X désigne un groupement $-OH$ ou $=O$;

n est un entier allant de 0 à 3 ;

35 R' désigne :

un atome d'hydrogène ou
un radical un radical méthyle .

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, choisi parmi les
5 composés suivants :

- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxy,3-méthoxy-phenyl) butane-2-ol ;
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxy,3-méthoxy-phényl) butane-2-one ;
- 10 - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(4-hydroxyphényl) butane-2-ol ;
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl butane-2-one ;
- 15 - (3E)-1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl but-3-ène-2-one ;
- (3E)-1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-[4-hydroxy, (3,5)-diméthoxy-phényl] but-3-ène-2-one ;
- 20 - 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-[(3,4)-méthylènedioxyphenyl] butane-2-ol ;
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-(2-hydroxyphényl) butane-2-ol
- 1-(α,β)-D-xylopyranosyl, 4-phényl butane-2-ol
- 25 et leurs sels ou leurs solvates.

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

6. Composition selon la revendication précédente, dans laquelle le composé de
formule (I) est présent, seul ou en mélange, en une quantité comprise entre
0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 à 5% en poids, notamment entre
35 0,5 à 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon l'une des revendications 5 ou 6, dans laquelle le milieu
physiologiquement acceptable comprend au moins un adjuvant cosmétique
choisi parmi l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools en C₁-C₆ et
40 les esters d'acide carboxylique en C₂-C₁₀ ; les huiles hydrocarbonées, les hui-
les siliconées, les huiles fluorées, les cires, les pigments, les charges, les colo-
rants, les tensioactifs, les émulsionnants, les actifs cosmétiques ou dermatolo-
giques, les filtres UV, les polymères filmogènes, les gélifiants hydrophiles ou

lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

8. Composition selon l'une des revendications 5 à 7, dans laquelle le milieu
5 physiologiquement acceptable comprend au moins un composé choisi parmi:
les agents desquamants; les agents hydratants; les agents dépigmentants ou
propigmentants; les agents anti-glycation; les inhibiteurs de NO-synthase; les
agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques
10 et/ou empêchant leur dégradation; les agents stimulant la prolifération des
fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des
kératinocytes; les agents myorelaxants et/ou les agents dermo-décontractants;
les agents tenseurs; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire; les agents
agissant sur la microcirculation; les agents agissant sur le métabolisme
15 énergétique des cellules; et leurs mélanges.

9. Composition selon l'une des revendications 6 à 8, se présentant sous forme
d'une composition anti-âge, notamment de soin destinée à lutter contre les si-
gnes extérieurs du vieillissement cutané.

20 10. Procédé de traitement cosmétique non thérapeutique de la peau, compre-
nant l'application sur la peau, d'une composition cosmétique telle que définie à
l'une des revendications 6 à 9.

25 11. Procédé selon la revendication précédente dans lequel la composition est
appliquée sur la peau mature et/ou ridée.

12. Utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique telle que défi-
nie à l'une des revendications 6 à 9, ou d'un composé de formule (I) tel que
défini à l'une des revendications 1 à 4, pour améliorer la fermeté de la peau
30 et/ou pour améliorer la structure de la jonction dermo-épidermique et/ou pour
renforcer la cohésion entre le derme et l'épiderme.

13. Utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique telle que défi-
nie définie à l'une des revendications 6 à 9 ou d'un composé de formule (I) tel
35 que défini à l'une des revendications 1 à 4, pour prévenir et/ou traiter les si-
gnes cutanés du vieillissement, notamment les signes cutanés choisis parmi la
peau ridée, la peau présentant une altération de ses propriétés viscoélastiques
ou biomécaniques, la peau présentant une altération dans la cohésion de ses
tissus, la peau amincie, et la peau présentant une altération de son aspect de
40 surface.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/052499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07H7/04	A61K8/60	A61Q19/00
A61K31/70	A61P17/00	C07D309/10
		C07D407/10
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07H A61K A61Q C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/051828 A (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]; BRETON LIONEL [FR]) 4 July 2002 (2002-07-04) cited in the application exemple 8; the whole document -----	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 May 2010		04/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer de Nooy, Arjan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/052499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02051828	A	04-07-2002	
		AU 2002226486 A1	08-07-2002
		EP 1345919 A2	24-09-2003
		FR 2818547 A1	28-06-2002
		JP 4247775 B2	02-04-2009
		JP 2004525877 T	26-08-2004
		US 2006223763 A1	05-10-2006
		US 2004048785 A1	11-03-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/052499

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
INV. C07H7/04	A61K8/60	A61Q19/00
A61K31/70	A61P17/00	C07D309/10 C07D407/10
ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07H A61K A61Q C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/051828 A (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]; BRETON LIONEL [FR]) 4 juillet 2002 (2002-07-04) cité dans la demande exemple 8; le document en entier -----	1-13
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
27 mai 2010	04/06/2010	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	de Nooy, Arjan	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2009/052499

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 02051828	A	04-07-2002	AU	2002226486 A1	08-07-2002
			EP	1345919 A2	24-09-2003
			FR	2818547 A1	28-06-2002
			JP	4247775 B2	02-04-2009
			JP	2004525877 T	26-08-2004
			US	2006223763 A1	05-10-2006
			US	2004048785 A1	11-03-2004
