

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 02.10.03.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.04.05 Bulletin 05/14.

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

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

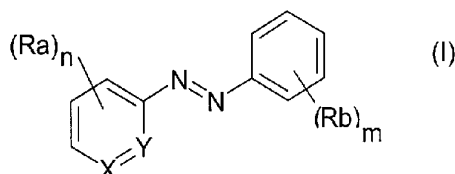
72) Inventeur(s) : BOULLE CHRISTOPHE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : L'OREAL.

54) COMPOSITION CAPILLAIRE OU DE MASCARA CONTENANT UN COMPOSE AZOIQUE, SON UTILISATION
POUR STIMULER OU INDUIRE LA POUSSE DES CHEVEUX OU DES CILS ET/OU FREINER LEUR CHUTE.

57) L'invention se rapporte à une composition de soin ou
de maquillage des cheveux ou des cils, contenant un composé
azoïque de formule (I) ou l'un de ses sels :



dans laquelle :

1^o) Ra et Rb identiques ou différents sont choisis parmi :

a) l'hydrogène, un atome d'halogène, CF₃, CN, OR, SR, NRR',
NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR',
NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R',
NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, saturé ou non, éventuellement substitué
par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés,
comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroa-
tome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant
A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuelle-
ment au moins un hétéroatome ou

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroa-
tome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/
ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au

moins un hétéroatome ;

2^o) X et Y identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azo-
te éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de
Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome
d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3^o) n et m représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent : l'hydrogène, un
radical alkyle en C₁-C₁₀, saturé ou non, un cycle aromatique C² incluant
éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au
moins un substituant A₂ ;

- où A₁ représente un atome d'halogène, CF₃, CN, OR, SR, NRR',
NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR',
NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'',
SO₂R ou NO₂ ;

- où A₂ représente un radical alkyle en C₁-C₁₀, OR₁, SR₁, NR₁R'₁,
COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents dési-
gnant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se.

Cette composition est destinée à limiter la chute des cheveux ou des cils
et/ou augmenter leur densité.



5 L'invention a pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, contenant une quantité efficace d'un composé azoïque et plus spécialement un composé azoaromatique, destinée à augmenter leur densité et/ou améliorer leur aspect. Plus spécialement, l'invention a trait à une composition de soin ou de maquillage des cheveux ou des cils, destinée à induire et/ou stimuler leur croissance et/ou freiner leur chute. Elle se rapporte, en outre, à un procédé de traitement cosmétique destiné à stimuler la croissance des fibres kératiniques et en particulier des cheveux et/ou freiner leur chute.

10 La croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux et de leur environnement matriciel. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

15 A la phase anagène (phase active ou de croissance), qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines. Au cours de cette phase, le cheveu subit une évolution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

20 La phase terminale ou phase télogène, qui dure quelques mois, correspond à une phase de repos du follicule et le cheveu finit par tomber. A la fin de cette période de repos, un nouveau follicule est régénéré, sur place, et un autre cycle recommence.

25 La chevelure se renouvelle donc en permanence et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, 10% environ sont au repos et seront remplacés en quelques mois.

30 La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal. Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

35 En outre, différentes causes peuvent entraîner une perte importante, temporaire ou définitive, des cheveux. Il peut s'agir de chute et d'altération des cheveux au décours d'une grossesse (post partum), au cours d'états de dénutrition ou de déséquilibres alimentaires ou encore au cours d'états d'asthénie ou de dysfonctionnement hormonal comme cela peut être le cas au cours ou au décours de la ménopause. Il peut également s'agir de chute ou d'altérations des cheveux en relation avec des phénomènes saisonniers.

40 Il peut s'agir également d'une alopecie, qui est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire entraînant dans un premier temps l'accélération de la fréquence des cycles au détriment de la qualité des cheveux, puis de leur quantité. Les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté, entraînant ainsi un appauvrissement progressif de la chevelure. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopecie diffuse du vertex.

45 Le terme alopecie recouvre aussi toute une famille d'atteintes du follicule pileux ayant pour conséquence finale la perte définitive, partielle ou générale des cheveux. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénique. Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement, il s'agit alors d'alopecie andro-chrono-génétique ; cette forme d'alopecie concerne notamment les hommes.

55 Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique, la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.

Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique inflammatoire, telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéïques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

- 5 On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'alopecie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

- 10 Dans cette optique, on a déjà proposé un grand nombre de compositions comprenant des actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 0353123, EP 0356271, EP 0408442, EP 0522964, EP 0420707, EP 0459890, EP 0519819.

- 15 Des études cliniques ont démontré que des analogues de PGF2- α avaient la propriété de provoquer la croissance de poils et de cils chez l'homme et chez l'animal (Murray A. and Johnstone M.D., 1997. Am. J. Opht., 124(4), 544-547). Chez l'homme, des essais réalisés sur le cuir chevelu ont montré qu'un analogue de prostaglandine E2 (le viprostol) avait la propriété d'augmenter la densité capillaire (Roenigk H.H., 1988. Clin. Dermatol., 6(4), 119-121).

- 20 Par ailleurs, le document WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines, destinées à lutter contre la chute des cheveux chez l'homme. Les prostaglandines du type A2, F2 α et E2 sont mentionnées comme préférées.

- 25 Cependant, les prostaglandines sont des molécules au temps de demi-vie biologique très court et agissant de façon autocrine ou paracrine, ceci traduisant le caractère local et labile du métabolisme des prostaglandines (Narumiya S. et al., 1999, Physiol. Rev., 79(4), 1193-1226).

- 30 Il apparaît donc comme important, pour maintenir et/ou augmenter la densité capillaire chez l'homme de préserver les réserves endogènes de PGF2- α comme de PGE2 des différents compartiments du follicule pileux ou de son environnement cutané proche.

- 35 Une solution donnant de bons résultats est l'administration de composés inhibiteurs de lipoxygénase et/ou inducteurs de la cyclo-oxygénase en vue de favoriser la croissance des cheveux ; une hypothèse est que l'administration de tels composés oriente le métabolisme des acides gras vers la synthèse endogène de prostaglandines de préférence à d'autres voies.

- 40 Toutefois, pour améliorer encore les résultats, il serait souhaitable de pouvoir prolonger l'activité des prostaglandines impliquées dans la croissance et le maintien du cheveu en vie.

- 45 Il est par ailleurs bien connu que les programmes de différenciation des kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux sont clairement différents. Ainsi, il est connu que les kératines de la tige pileuse représente une famille (Langbein et al., 2001, J. Biol. Chem. 276 : 35123-35132) distincte de celle exprimée dans l'épiderme, que les marqueurs de différenciation tels que les kératines K₁ et K₁₀ ne sont pas exprimés dans le follicule pileux et en particulier dans la gaine externe (Lenoir et al., 1988, Dev. Biol. 130 : 610-620), que la trichohyaline (O'Guin et al., 1992, J. Invest. Dermatol. 98: 24-32) et la kératine K6irs (Porter et al., 2001, Br. J. Dermatol. 145 : 558-568) sont exprimées dans le follicule pileux en particulier dans la gaine interne mais pas dans l'épiderme, et que la cyclo-oxygénase de type 1, si elle est exprimée dans l'épiderme, ne l'est pas dans les kératinocytes du follicule pileux mais dans la papille dermique (Michelet. et al., 1997, J. Invest. Dermatol. 108 : 205-209).

- 55 De manière surprenante, le demandeur a maintenant mis en évidence qu'une enzyme spécifiquement impliquée dans la dégradation de ces prostaglandines est présente dans la papille dermique du cheveu, qui est un compartiment déterminant pour la vie du cheveu. En effet, le demandeur a maintenant prouvé la présence de 15-hydroxy prostaglandine

déshydrogénase (15-PGDH en abrégation) à ce niveau. Il a en outre montré que l'inhibition spécifique de la 15-PGDH a un effet bénéfique sur la croissance pileuse.

5 C'est pourquoi la présente invention se rapporte à une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines et notamment des cheveux humains, contenant au moins un inhibiteur particulier de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase et un milieu physiologiquement acceptable.

10 La 15-PGDH est une enzyme clé dans la désactivation des prostaglandines, en particulier de la PGF2- α , et de la PGE2, qui sont des médiateurs importants de la croissance et la survie du cheveu. Elle répond à la classification EC 1.1.1.141 et est NAD⁺ dépendante. Elle a été isolée de rein de porc ; on a notamment observé son inhibition par une hormone thyroïdienne, la tri-iodo thyronine, à des doses très supérieures aux doses physiologiques.

15 Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser un inhibiteur de 15-PGDH pour maintenir et/ou augmenter la densité des fibres kératiniques humaines et notamment les cheveux humains et/ou pour réduire l'hétérogénéité des diamètres des fibres kératiniques humaines et notamment des cheveux humains. Par augmenter la densité des fibres kératiniques, et notamment la densité capillaire, on entend augmenter le nombre de fibres kératiniques et
20 notamment de cheveux par cm² de peau ou cuir chevelu.

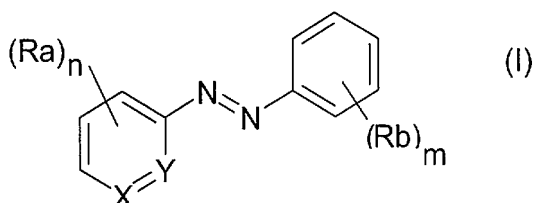
Le demandeur a trouvé que certains composés azoïques et notamment certains azoaromatiques, salifiés ou non sont d'une façon surprenante dotés d'une activité favorable à l'amélioration de la densité des fibres kératiniques humaines telle que la densité capillaire. Ces
25 composés azoaromatiques ont la particularité d'être des inhibiteurs de la 15-PGDH.

Par inhibiteur de la 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase, on entend un composé de formule (I) qui soit peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la
30 synthèse de PGF2- α ou de PGE2. De préférence, l'inhibiteur de la 15-PGDH ne sera peu ou pas inhibiteur de la prostaglandine synthase (PGF synthase).

Par ailleurs, le demandeur a trouvé que la PGF synthase est également exprimée dans la papille dermique. Le maintien d'une quantité efficace de prostaglandines au site d'action résulte donc d'un équilibre biologique complexe entre la synthèse et la dégradation de ces molécules.
35 L'apport exogène de composés inhibant le catabolisme sera donc moins efficace si cette activité est combinée à une inhibition de la synthèse.

Grâce à la présente invention, il est maintenant possible d'utiliser des composés de formule (I), sous forme salifiée ou non, particulièrement actifs, pour lesquels l'activité inhibitrice de la 15-
40 PGDH est significativement supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase.

La présente invention a donc pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques humaines, à application topique, contenant dans un milieu physiologiquement acceptable une quantité efficace d'un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels :
45



50

dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

5 **a)** un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

10 **b)** un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome (pour couvrir les cycles condensés) ou

15 **c)** un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome (pour couvrir les cycles condensés) ;

20 2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

25 - où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

30 - où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

35 - où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se.

40 Cette composition est destinée en particulier à limiter la chute des fibres kératiniques comme les cheveux et/ou augmenter leur densité.

45 Ainsi, l'invention se rapporte encore à l'utilisation notamment cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques notamment humaines et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

50 L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

55 Aussi, l'invention se rapporte encore à l'utilisation d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler

la croissance des cheveux des êtres humains et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

5 L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou de l'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie andro-chrono-génétique. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire pour être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute
10 et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour traiter l'alopecie d'origine naturelle et en particulier androgénique ainsi qu'à
15 l'utilisation d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels pour la préparation d'une composition de soin capillaire d'être humain, destinée à traiter l'alopecie d'origine naturelle et en particulier androgénique. Ainsi, cette composition permet de maintenir en bon état la chevelure et/ou lutter contre la chute naturelle des cheveux et plus spécialement celle des hommes.

20 L'invention a encore pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils d'être humain, comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité ainsi que l'utilisation d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou
25 d'un de ses sels, pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité. Cette composition permet ainsi de maintenir en bon état les cils et/ou améliorer leur état et/ou leur aspect.

30 Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I), que l'un de ses sels.

"Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés
35 peuvent être des isomères cis ou trans ou un mélange d'isomères cis/trans.

Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. En particulier, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone et notamment de 1 à 5 atomes. Comme exemple de radical alkyle utilisable
40 dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertio-butyle, isopropyle.

Comme atome d'halogène, on peut utiliser les atomes de chlore, de fluor ou de brome, et mieux les atomes de chlore et de fluor.

45 Selon l'invention, les cycles C^1 , C^2 et C^3 de la formule (I) comportent de 3 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes et peuvent comporter un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O, Se ou leurs associations et former ainsi des hétérocycles Hy. Les atomes d'hydrogène de ces cycles peuvent, en outre, être en partie substitués par un substituant A_2 . De plus les cycles C_1 et C_3 peuvent être saturés ou non.

50 Comme cycles hydrocarbonés saturés utilisables dans l'invention on peut citer le radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Comme cycles hydrocarbonés insaturés, on peut citer le radical cyclohexényle ou phényle.

55 Selon l'invention, C^1 et/ou C^2 et/ou C^3 peuvent représenter un hétérocycle Hy comportant de 3 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes, et incluant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O, S, Se et leurs associations, et mieux choisis parmi N, O et leurs associations. A titre d'exemple

d'hétérocycle saturé utilisable dans l'invention, on peut citer les hétérocycles suivants : azétidine, pyrrolidine, tétrahydrofuranne, tétrahydrothiophène, imidazolidine, thiazolidine, pyrazolidine, oxazolidine, isoxazolidine, isothiazole, dihydro-isothiazole, isothiazolidine, triazolidine, oxadiazolidine, thiadiazolidine, tétrahydropyridine, pipéridine, tétrahydropyranne, tétrahydropyrimidine, pipérazine, hexahydrotriazines, morpholine.

A titre d'exemple d'hétérocycle insaturé (ou aromatique), on peut utiliser les hétérocycles suivants : pyrrole, dihydropyrrole, furanne, dihydrofuranne, thiophène, dihydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, dihydrothiazole, dihydropyrazole, oxazole, dihydro-oxazole, isoxazole, dihydro-isoxazole, triazole, dihydrotriazole, oxadiazole, dihydro-oxadiazole, thiadiazole, dihydrothiadiazole, tétrazole, pyridine, dihydropyridine, pyranne, dihydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, pyridazine, pyrazine, pyrazine, diazépine, triazine.

En outre, les cycles C^2 et les cycles C^3 peuvent former des (hétéro)cycles condensés, saturés ou non et par exemple des cycles naphthalène, tétrahydronaphthalène, quinoléine, isoquinoléine, indole, benzimidazole, benzothiophène, benzofuranne, purine ou encore ptéridine ou carbazole.

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. En outre, les substituants R_a et R_b , peuvent être situés en toute position du cycle phényle les portant.

Selon l'invention, les R_a et R_b portés par un même cycle peuvent être identiques ou différents. De même les substituants A_1 et A_2 portés respectivement par un même radical alkyle ou un même cycle peuvent être identiques ou différents.

De préférence, n est un entier représentant 0, 1, 2, 3 ou 5. Par ailleurs, m est un entier valant notamment 0, 1 ou 2.

Avantageusement, l'un au moins des R_a et R_b représentent un groupe COOR, OR, NO_2 , CF_3 , SO_2NRR' , CH_2COOR , un radical alkyle en C_1-C_5 , saturé ou non, tel que méthyle, éthyle ou allyle, éventuellement substitué par un hétérocycle morpholine ou un groupe COOH, avec R et R' ayant la signification indiquée précédemment. En particulier R et/ou R' représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un groupe pyridine.

En outre, X et Y représentent indépendamment un atome d'azote ou mieux un groupe CRc avec Rc représentant notamment un atome d'hydrogène, NO_2 , OH, un groupe COOR, un radical alkyle en C_1-C_5 , saturé ou non, tel que méthyle ou allyle, où R représente H, méthyle ou éthyle.

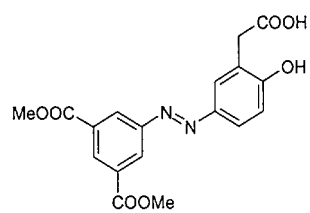
Par sels de composé de formule (I), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}) et de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures (comme les chlorures), les sulfates, les nitrates, les phosphates. De préférence, le sel est un sel de sodium.

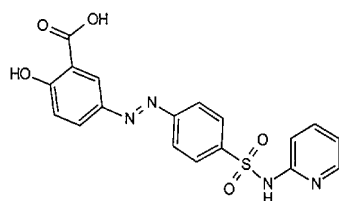
Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels tri-éthanamine, mono-éthanamine, diéthanamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2)éthylène diamine.

Comme exemple de composé azoïque de formule (I) utilisable dans l'invention on peut citer les composés suivants :

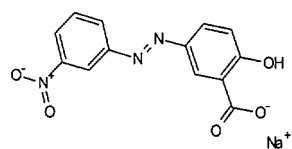
Composé 1



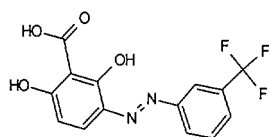
Composé 2



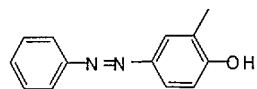
Composé 3



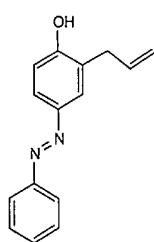
Composé 4



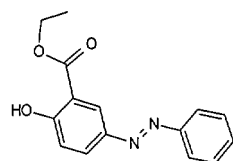
Composé 5



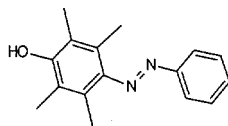
Composé 6



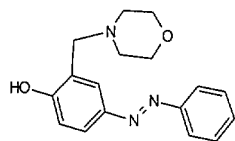
Composé 7



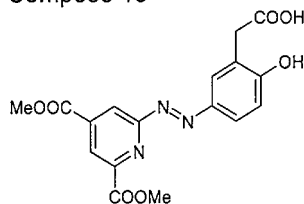
Composé 8



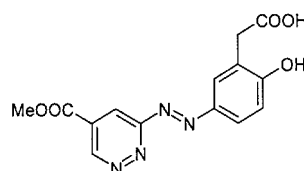
Composé 9



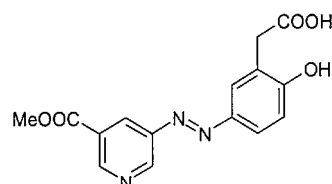
Composé 10



Composé 11



Composé 12



De préférence, les composés auxquels s'applique l'invention sont des inhibiteurs sélectifs de la 15-PGDH, à savoir qu'ils présentent une activité inhibitrice de la 15-PGDH supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase. Autrement dit, le rapport entre les activités inhibitrices respectivement de la PGF synthase et de la 15-PGDH pour une concentration donnée, déterminées notamment par les concentrations inhibitrices de 50% de l'activité enzymatique, respectivement de la PGF synthase (IC_{50fs}) et de la 15-PGDH (IC_{50dh}) est au moins supérieur à 1, et notamment d'au moins 3:1, avantageusement supérieur ou égal à 5:1. Les composés préférés de l'invention présentent un ratio IC_{50fs}/IC_{50dh} supérieur ou égal à 10:1, et en particulier supérieur ou égal à 15.

Les composés de formule (I), salifiés ou non sont connus en tant que tels. Ils peuvent être fabriqués de façon connue et notamment comme décrit dans les documents VOGEL's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th edition, 1989.

A la connaissance du demandeur, aucun document de l'art antérieur ne décrit ni ne suggère que les composés azoïques de formule (I) ou leurs sels ont la propriété d'induire et/ou de stimuler la croissance des fibres kératiniques humaines et en particulier des cheveux et des cils et/ou de freiner leur chute ni que ces composés peuvent être utilisés par voie topique pour augmenter la densité des fibres kératiniques humaines comme les cheveux et les cils.

La quantité efficace d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir augmenter la densité des fibres kératiniques comme les cheveux et les cils ou favoriser leur pousse). L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé, de la personne à laquelle on l'applique, et du temps de cette application.

Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents ingrédients de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou un mélange de composés de formule (I) et/ou de leurs sels peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-3} % à 5 % et mieux de 10^{-2} % à 2% du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

La composition de l'invention peut être à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique. Aussi, la composition doit contenir un milieu physiologiquement acceptable non toxique et susceptible d'être appliqué sur la peau, y compris le cuir chevelu et les paupières, et sur les fibres kératiniques d'êtres humains. Par "cosmétique", on entend au sens de l'invention une composition d'aspect, d'odeur et de toucher agréables.

Le composé de formule (I), salifié ou non, peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou sur les fibres kératiniques (sur toute zone à traiter).

Selon l'invention, le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour, notamment de 5 à 10mg/j.

Une composition préférée de l'invention est une composition à usage cosmétique et en particulier d'application topique sur la peau et/ou les fibres kératiniques, et plus spécialement sur le cuir chevelu, les cheveux et les cils.

Cette composition peut se présenter sous toutes formes galéniques connues adaptées au mode d'utilisation.

Pour une application topique sur la peau ou les fibres kératiniques, la composition peut avoir la forme d'une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique ou d'une suspension huileuse, d'une émulsion de consistance plus ou moins fluide et notamment liquide ou semi-liquide, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une émulsion solide (H/E) ou (E/H), d'un gel aqueux, hydro-alcoolique ou huileux plus ou moins fluide ou solide, d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, d'onguent, pommade, baume, patch, tampon imbibé.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

En particulier la composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire, par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampoing ou d'un après-shampoing capillaire, en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de la coiffure (laque, produit

pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.

- 5 Par ailleurs, pour une application sur les cils ou les poils, la composition à laquelle s'applique l'invention peut se présenter sous forme d'un mascara, pigmenté ou non, à appliquer à la brosse sur les cils ou encore sur les poils de barbe ou de moustache.

- 10 Pour une composition à usage par injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse. Pour un usage par voie orale, la composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables ou de comprimés.

- 15 Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing capillaire, de mascara capillaire ou pour cils.

- 20 Les quantités des différents constituants de la composition selon l'invention sont ceux généralement utilisées dans les domaines considérés. En outre, ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

- 25 Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 2 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. La phase aqueuse est ajustée en fonction de la teneur en phase grasse et en composé(s) (I) ainsi que de celle des éventuels ingrédients additionnels, pour obtenir 100% en poids. En pratique la phase aqueuse représente de 5 % à 99,9% en poids.

- 30 La phase grasse peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou triphasique.

- 35 La phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits "pâteux" ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.

- La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en C₁ à C₈ tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.

- 40 Les émulsionnants et co-émulsionnants utilisés pour l'obtention d'une composition sous forme d'émulsion sont généralement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Leur nature est, en outre, fonction du sens de l'émulsion. En pratique, l'émulsionnant et éventuellement le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,1 % à 30 % en poids, de préférence de 0,5 à 20 % en poids et mieux de 1 à 8%.
45 L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques et notamment des liposomes.

Lorsque la composition est sous forme d'une solution ou d'un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

- 50 Avantageusement, la composition est une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5% à 99,9% et mieux de 8% à 80%.

- 55 Pour une application mascara, la composition de l'invention est notamment sous forme d'une dispersion de cire-dans-eau ou de cire-dans-huile, d'une huile gélifiée, d'un gel aqueux, pigmenté ou non.

La composition de l'invention peut comprendre, en outre, d'autres ingrédients usuellement utilisés dans les domaines concernés, choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les particules solides du type charges ou pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V. comme les filtres solaires, les actifs cosmétiques et pharmaceutiques à action bénéfique pour la peau ou les fibres kératiniques, autres que les composés de formule (I), leurs mélanges. Ces additifs peuvent être présents dans la composition selon les quantités généralement utilisées dans le domaine cosmétique et dermatologique et notamment à raison de 0,01 à 50% du poids total de la composition et mieux de 0,1 à 20% et par exemple de 0,1 à 10 %.

Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir les éventuels additifs complémentaires et/ou leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, à savoir l'inhibition spécifique de la 15-PGDH notamment, ne soient pas ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs en C_2 à C_8 comme l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol et certaines huiles cosmétiques légères comme les alcanes en C_6 à C_{16} .

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles d'origine minérale (huile de vaseline, isoparaffine hydrogénée), les huiles d'origine végétale (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol, d'abricot, alcool ou acide gras), les huiles d'origine animale (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (ester d'acide gras, huile de Purcellin), les huiles siliconées (polydiméthylsiloxane linéaire ou cyclique, phényltriméthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). Comme cires, on peut citer les cires siliconées, les cires d'abeille, de riz, de candellila, de carnauba ou paraffine, de polyéthylène.

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl diméthiconocopolyol (avec alkyle ≥ 8) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconocopolyols et leurs mélanges pour une émulsion H/E.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyls (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les Bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice traitée hydrophobe, l'éthylcellulose, leurs mélanges.

Comme actif cosmétique ou pharmaceutique, autre que le composé de formule (I) utilisable dans l'invention, on peut citer les actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux (ceux d'Iridacées ou de soja) et les hydroxy-acides comme les acides de fruits ou l'acide salicylique ; et les actifs lipophiles, comme le rétinol (vitamine A) et ses dérivés (palmitate de rétinol), le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés (acétate de tocophérol), les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, les dérivés de l'acide salicylique comme l'octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides comme la lécithine, leurs mélanges.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on peut associer au composé de formule (I) ou de l'un de ses sels au moins un composé additionnel favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques (cheveux, cils). Ces composés additionnels sont notamment choisis parmi les inhibiteurs de lipoxigénase tels que décrits dans EP 648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 845700, les prostaglandines et leurs dérivés

notamment ceux décrits dans WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891 et EP1175890, WO 1/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268, leurs mélanges.

5

Comme autres composés actifs additionnels favorisant la pousse des fibres kératiniques et/ou limitant leur chute pouvant être présents dans la composition selon l'invention on peut citer les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-microbiens ou antifongiques, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, les tri-terpènes, seuls ou en mélange.

10

Les vasodilatateurs utilisables sont notamment les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil ainsi que les composés décrits dans les documents US 3 382247, 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5 466694, 5 438058, 4 973474, la chromakalim, le nicorandil et le diaxozide, seuls ou en association.

15

Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens de 5 α réductase, comme le finastéride et les composés décrits dans US 5 516779, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide, l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol et les composés décrits dans les documents US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.

20

Les composés anti-microbiens ou antifongiques peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, l'octopirox, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitiol, la mipirocine, les tétracyclines, notamment l'érythromycine et les composés décrits dans EP 680745, le chlorhydrate de clindamycine, le peroxyde de benzoyle ou de benzyle, la minocycline et les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle.

25

30

Les anti-inflammatoires peuvent être choisis parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens comme les glucocorticoïdes, les corticostéroïdes (par exemple : l'hydrocortisone) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide glycyrrhétinique et l' α -bisabolol, la benzydamine, l'acide salicylique et les composés décrits dans EP 770399, WO 94/06434 et FR 2268523.

35

Les rétinoïdes peuvent être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le tazarotène, le rétinol et l'adapalène.

40

Comme autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des fibres kératiniques comme les cheveux et les cils, utilisables en associations avec le composé de formule (I), salifié ou non, on peut citer l'aminexil, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les benzophénones, l'hydantoïne, l'acide rétinoïque ; les vitamines comme la vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol ; les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans US 5529769, US 5468888, US 5631282 ; les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ; les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ; les agents antagonistes de calcium, comme la cinnarizine, le diltiazem, la nimodipine, le vérapamil, l'alvéline et la nifédipine ; les hormones telles que

45

50

55

l'estriol ou des analogues, la thyroxine et ses sels, la progestérone ; les agonistes du récepteur FP (récepteur aux prostaglandines du type F) tels que le latanoprost, le bimatoprost, le travoprost, l'unoprostone et le butaprost ; leurs mélanges.

- 5 Avantageusement, la composition selon l'invention comprendra au moins un inhibiteur de la 15-PGDH tel que défini précédemment et au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine comme par exemple les prostaglandines de la série 2 dont notamment PGF2- α et PGE2 sous forme saline ou ester (exemple les isopropyl esters), leurs dérivés comme le 16,16 diméthyl PGE2, le 17 phényl PGE2, le 16,16 diméthyl PGF2- α , le 17 phényl PGF2- α les
10 prostaglandines de la série 1 comme le 11 déoxy prostaglandine E1, le 1 déoxy prostaglandine E1 sous forme saline ou ester, leurs analogues notamment le latanoprost, le travoprost, le bimatoprost, l'unoprostone, le fluprosthénol, le cloprosthénol, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, leurs sels ou leurs esters.

- 15 De manière préférée, la composition contient au moins un agoniste non prostanoïque des récepteurs EP2 et/ou EP4 notamment tel que décrit dans EP 1175892.

- On peut également envisager que la composition comprenant au moins le composé de formule (I), salifiés ou non, soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans le document
20 WO 94/22468. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

- La composition selon l'invention peut être appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et éventuellement laissée en contact plusieurs heures et
25 éventuellement rincée.

- On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'un composé de formule (I), salifié ou non, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement
30 pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

- Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques humaines et/ou de la peau d'où émergent lesdites fibres, y compris du cuir chevelu et des paupières, destiné à stimuler la croissance des fibres kératiniques d'être humain
35 et/ou freiner leur chute, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les fibres kératiniques et/ou la peau d'où émergent lesdites fibres, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les fibres et/ou la peau, et éventuellement à rincer les fibres et/ou la peau.

- 40 Ce procédé de traitement présente bien les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des fibres kératiniques humaines en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré. En outre, il peut être utilisé quotidiennement pendant plusieurs mois, sans prescription médicale.

- 45 Plus spécialement, la présente invention a pour objet un procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule
50 (I) ou l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.

- Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, on applique sur les zones à soigner ou traiter du cuir chevelu entre 5 et 500 μ L d'une solution ou composition telle que définie
55 précédemment, comprenant de 0,001% à 5 % d'inhibiteur de la 15-PGDH.

L'invention a encore pour objet un procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils

humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou les paupières. Cette composition de mascara peut être appliquée seule ou en sous-couche d'un mascara pigmenté classique et être éliminée comme un mascara pigmenté classique.

L'invention a encore pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un dérivé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant la chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs et plus spécialement choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples de réalisation de l'invention qui ne sauraient limiter en aucune façon sa portée.

EXEMPLE 1 : Mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de formule (I).

1°) Test sur 15-PGDH

L'enzyme 15-PGDH est obtenue comme décrit dans la demande FR 02/05067 déposée au nom de L'Oréal, en suspension dans un milieu adapté à une concentration de 0,3 mg/ml puis bloquée à - 80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans de la glace.

Par ailleurs on prépare un tampon Tris 100 mM, pH = 7,4, contenant 0,1 mM de dithiothréitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de β -NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 50 μ M de Prostaglandine E₂ (P4172, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm, sont introduits 0,965 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,035 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une augmentation de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé de formule (I) réduit de 50% de l'activité enzymatique, notés IC_{50dh} de 15-PGDH.

2°) Test sur PGF Synthase

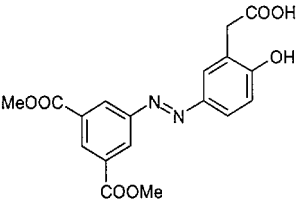
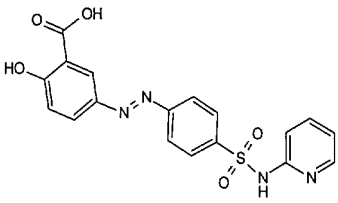
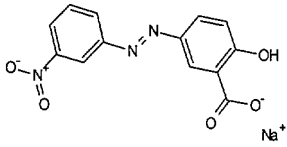
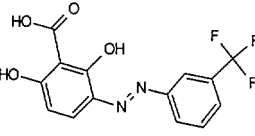
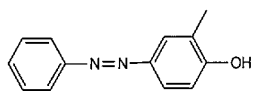
L'enzyme PGFS est obtenue comme décrit dans le document FR-A-02/05067, à la concentration de 0,5 mg/mL, en suspension dans un milieu approprié, et bloquée à - 80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans la glace.

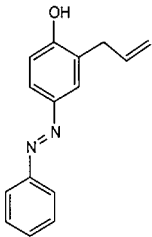
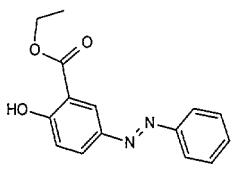
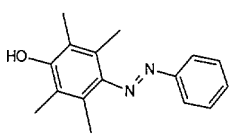
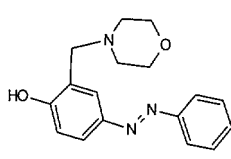
Par ailleurs, on prépare dans un flacon brun (abri de la lumière) un tampon Tris 100 mM, pH = 6,5 contenant 20 μ M de 9,10 phénanthrène quinone* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) et 100 μ M de β -NADPH (N1630, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

* Une solution mère titrant 1 mM est préparée dans de l'éthanol absolu, portée à 40°C ; le flacon est placé dans une cuve à ultrason pour faciliter la solubilisation du produit.

Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,950 mL de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,05 mL de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une baisse de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé de formule (I) réduit de 50% l'activité enzymatique de PGFS, à savoir IC_{50fs}.

Composé	Inhibition 15-PGDH			Inhibition de PGFS		
	IC ₅₀ (nm)	% inhibition à 50 µm	% inhibition à 5 µm	% inhibition à 50 µm	% inhibition à 5 µm %	IC ₅₀ (µm)
1 	200	100	- *	-*	-*	> 50
2 	-*	90	50	100	-*	-*
3 	-*	60	-*	-*	-*	-*
4 	-*	60	-*	-*	-*	-*
5 	-*	60	-*	-*	-*	-*

Composé	Inhibition 15-PGDH			Inhibition de PGFS		
	IC ₅₀ (nm)	% inhibition à 50 µm	% inhibition à 5 µm	% inhibition à 50 µm	% inhibition à 5 µm %	IC ₅₀ (µm)
6 	-*	50	-*	-*	-*	-*
7 	-*	15	-*	-*	-*	-*
8 	-*	15	-*	-*	-*	-*
9 	-*	15	-*	-*	-*	-*

* Non déterminé

- 5 De ce tableau, il ressort que le composé 1 est bien un inhibiteur de 15-PGDH. De plus, il inhibe de façon plus efficace et sélective la 15-PGDH que la PGFS. Ainsi le rapport IC_{50fs}/IC_{50dh} est supérieur à 130.

- 10 Les compositions ci-après sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

EXEMPLE 2 : Lotion capillaire

- 15 - Composé 1 0,80 g
 - Propylène glycol 10,00 g
 - Alcool isopropylique qsp 100,00 g

- 20 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre. Cette lotion permet de diminuer la chute des cheveux et de favoriser leur repousse.

EXEMPLE 3 : Lotion capillaire

- 25 - Composé 4 1,00 g
 - Propylène glycol 30,00 g

- Alcool éthylique 40,00 g
- Eau qsp 100,00 g

5 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

10 **EXEMPLE 4 : Lotion capillaire**

- Composé 3 sous forme acide 1 g
- Alcool éthylique 40,00 g
- NaOH qsp (*)
- Eau qsp 100,00 g

15 (*) quantité suffisante pour neutraliser la fonction acide portée par noyau phényle (R_b)

20 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

20 **EXEMPLE 5: Mascara cire/eau**

- Cire d'abeilles 6,00 %
- Cire de paraffine 13,00 %
- 25 - Huile de jojoba hydrogénée 2 %
- Polymère filmogène hydrosoluble 3 %
- Stéarate de triéthanolamine 8 %
- Composé 1 1 %
- Pigment noir 5 %
- 30 - Conservateur qs
- Eau qsp 100 %

Ce mascara s'applique sur les cils comme un mascara classique avec une brosse à mascara.

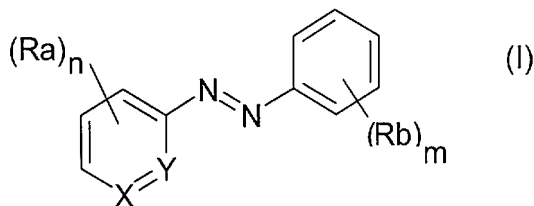
35 **EXEMPLE 6 : Lotion capillaire**

- Composé 1 0,10 g
- Latanoprost 0,10 g
- Propylène glycol 30,00 g
- 40 - Alcool éthylique 40,00 g
- Eau qsp 100,00 g

45 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels,



dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

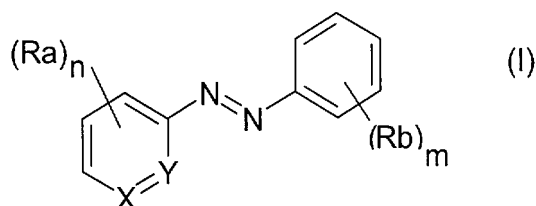
- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des fibres kératiniques humaines et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

2. Utilisation cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels,

5



10 dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

15

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

20

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

25

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CR_c ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, R_c ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

30 3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

35

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

40

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

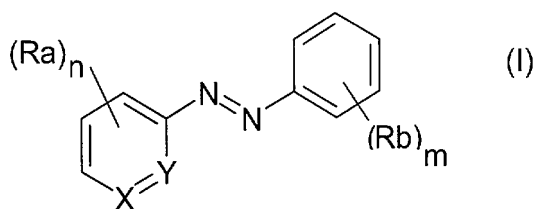
45 - où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur croissance, freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

50

3. Utilisation d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels,

5



10

dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

15

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

20

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

25

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

30

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

35

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

40

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

45

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

50

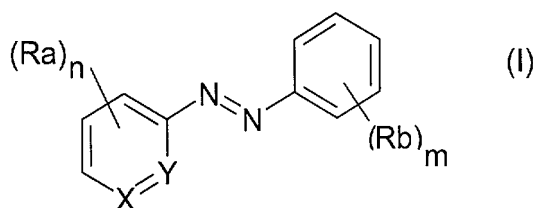
pour la fabrication d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des fibres et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité.

55

4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les fibres kératiniques sont les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens.

5. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels,

5



10

dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

15

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

20

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

25

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

30

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

35

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

40

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

45

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

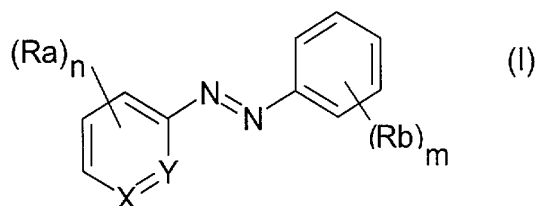
- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

50

dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la chute des cheveux et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie andro-chrono-génétique et/ou traiter l'alopecie d'origine naturelle.

6. Utilisation cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou d'un de ses sels,

5



10

dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

15

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

20

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

25

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

30

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

35

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

40

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

45

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

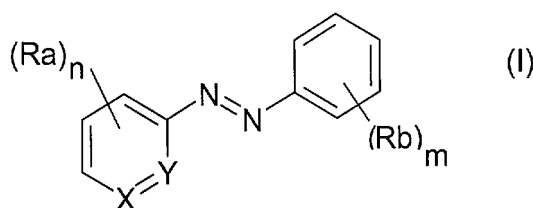
- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

50

pour la préparation d'une composition capillaire d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou augmenter leur densité et/ou traiter l'alopecie androgénique et/ou traiter l'alopecie d'origine naturelle.

7. Utilisation cosmétique d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou de l'un de ses sels

5



10

dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

15

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

20

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

25

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

30

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

35

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

40

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

45

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

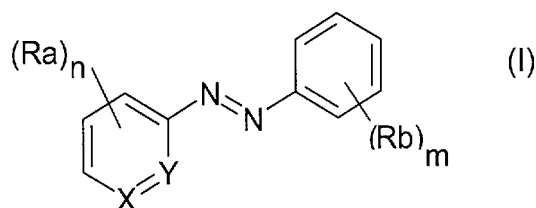
- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils humains, comme agent pour induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité.

50

8. Utilisation d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou de l'un de ses sels,

5



10

dans laquelle:

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

15

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

20

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

25

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

30

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

35

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

40

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

45

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se,

50

pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils humains destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cils et/ou augmenter leur densité.

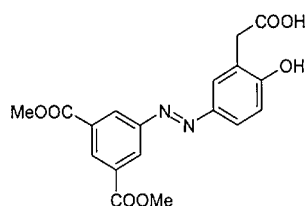
55

9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'un au moins des R_a et R_b représentent un groupe COOR, OR, NO₂, CF₃, SO₂NRR', CH₂COOR, un radical alkyle en C₁-C₅, saturé ou non.

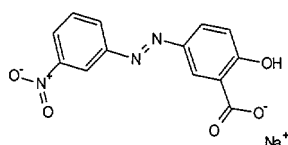
10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que R et/ou R' représentent l'hydrogène ou un radical méthyle ou un groupe pyridine.

11. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X et Y représentent un groupe CRc.
12. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que m est un entier valant notamment 0,1 ou 2.
13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que n est un entier représentant 0,1, 2, 3 ou 5.
14. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium ou de potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium, les sels de tri-éthanolamine, monoéthanolamine, diéthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les sulfates, les nitrates, les phosphates.
15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que le sel est un sel de sodium.
16. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) satisfait à l'une des formules suivantes :

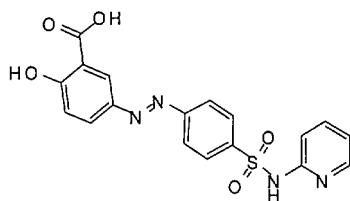
Composé 1



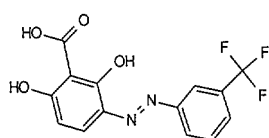
Composé 2



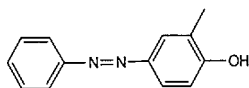
Composé 3



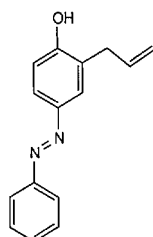
Composé 4



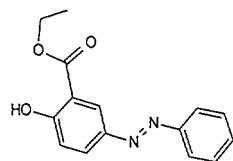
Composé 5



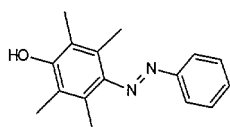
Composé 6



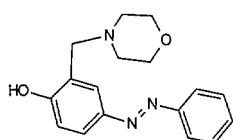
Composé 7



Composé 8



Composé 9



5

17. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en que le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 10%, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

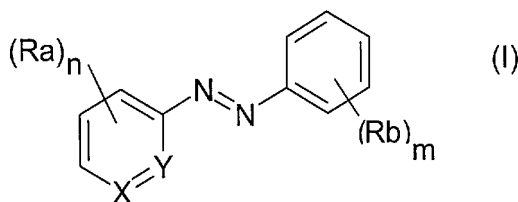
10

18. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en que la composition est une composition à application topique.

19. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques humaines, à application topique, contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins un composé azoïque de formule (I) ou de l'un de ses sels,

5

10



dans laquelle:

15

1°) **Ra et Rb** identiques ou différents sont choisis parmi :

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

20

b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome, ou

25

c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome ;

30

2°) **X et Y** identiques ou différents représentent -CR_c ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, R_c ayant la signification de Ra ou Rb, à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

35

3°) **n et m** représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

40

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂ ;

45

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se.

50

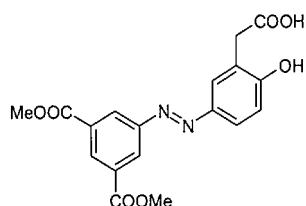
20. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'un au moins des R_a et R_b représentent un groupe COOR, OR, NO₂, CF₃, SO₂NRR', CH₂COOR, un radical alkyle en C₁-C₅, saturé ou non.

55

21. Composition selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que R et/ou R' représentent l'hydrogène ou un radical méthyle ou un groupe pyridine.

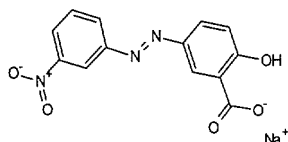
22. Composition selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisée en ce que X et Y représentent un groupe CRc.
23. Composition selon l'une des revendications 19 à 22, caractérisée en ce que m est un entier valant notamment 0,1 ou 2.
24. Composition selon l'une des revendications 19 à 23, caractérisée en ce que n est un entier représentant 0, 1, 2, 3 ou 5.
- 10 25. Composition selon l'une des revendications 19 à 24, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) est un sel choisi parmi les sels de sodium ou de potassium, les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium, les sels de triéthanolamine, monoéthanolamine, diéthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les sulfates, les nitrates, les phosphates.
- 15 26. Composition selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisée en ce que le sel est un sel de sodium.
- 20 27. Composition selon l'une des revendications 19 à 26, caractérisée en ce que le composé de formule (I) satisfait à l'une des formules suivantes :

Composé 1

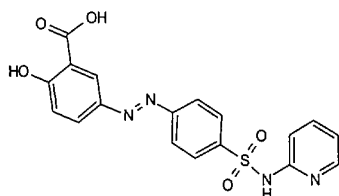


25

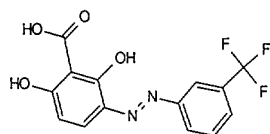
Composé 2



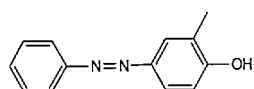
Composé 3



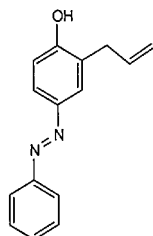
Composé 4



Composé 5

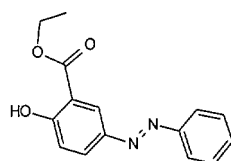


Composé 6

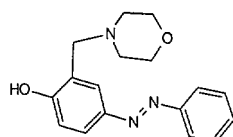


Composé 7

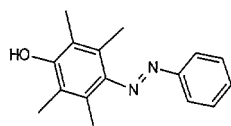
5



Composé 8



Composé 9



10 28. Composition selon l'une des revendications 19 à 27, caractérisée en ce que composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) est utilisé à une concentration allant de 10^{-3} à 10%, de préférence de 10^{-2} à 2%, par rapport au poids total de la composition.

15 29. Composition selon l'une des revendications 19 à 28, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing, de mascara capillaire ou pour cils.

20 30. Composition selon l'une des revendications 19 à 29, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique.

25 31. Composition selon l'une des revendications 19 à 30, caractérisée en ce qu'elle contient d'autres ingrédients choisis parmi les solvants, les épaississants ou gélifiants de phase aqueuse ou de phase huileuse, les matières colorantes solubles dans le milieu de la composition, les charges, les pigments, les antioxydants, les conservateurs, les parfums, les électrolytes, les neutralisants, les polymères filmogènes, les agents bloqueurs d'U.V., les actifs cosmétiques et pharmaceutiques autres que les composés de formule (I), leurs mélanges.

30 32. Composition selon l'une des revendications 19 à 31, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé additionnel actif favorisant la repousse et/ou limitant la chute des fibres kératiniques.

33. Composition selon la revendication 32, caractérisée en ce que l'actif additionnel est choisi parmi l'aminexil, le 6-0-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, les inhibiteurs de lipoxygénase, les inhibiteurs de bradykinine, les prostaglandines et leurs dérivés, les agonistes ou antagonistes des récepteurs des prostaglandines, les analogues non prostanoïques de prostaglandines, les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-microbiens, les anti-inflammatoires, les rétinoïdes, citer le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le phénol, l'œstradiol, le maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, le cholestérol, la cystéine, la méthionine, le menthol, l'huile de menthe poivrée, le panthoténate de calcium, le panthénol, le résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, les éthylènes aryl substitués, les amino-acides N-acylés, les flavonoïdes, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, les pseudotérines, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les vitamines, les benzophénones, l'hydantoïne, l'acide rétinoïque, les agents antiprurigineux, les antiparasitaires, les antifongiques, les agents antagonistes de calcium, les hormones, les triterpènes, les agents antiandrogènes, les inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5- α -réductases, les agonistes de canaux potassiques, les agonistes du récepteur FP, leurs mélanges.
34. Composition selon l'une des revendications 19 à 33, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un actif choisi parmi les protéines, les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux, les hydroxy-acides, le rétinol, le tocophérol, les dérivés du rétinol ou du tocophérol, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, les dérivés de l'acide salicylique comme le n-octanoyl-5 salicylique, les esters des hydroxy-acides, les phospholipides, leurs mélanges.
35. Composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, en particulier cosmétique, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et au moins un actif additionnel favorisant la repousse des fibres kératiniques humaines et/ou limitant leur chute choisi parmi l'aminexil, les agonistes du récepteur FP et les vasodilatateurs.
36. Composition selon l'une des revendications 32, 33 ou 35, caractérisée en ce que l'actif additionnel est choisi parmi l'aminexil, le minoxidil, le latanoprost, le butaprost et le travoprost.
37. Procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques humaines et/ou de la peau d'où émergent lesdites fibres, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur lesdites fibres et/ou ladite peau, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 19 à 36, à laisser celle-ci en contact avec lesdites fibres et/ou ladite peau, et éventuellement à rincer.
38. Procédé de soin cosmétique et/ou de maquillage des cils humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cils et/ou les paupières une composition de mascara comprenant au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et à laisser celle-ci au contact des cils et/ou des paupières.
39. Procédé de soin cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu humains, en vue d'améliorer leur état et/ou leur aspect, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer les cheveux et/ou le cuir chevelu.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 646594
FR 0350639

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 2002/111292 A1 (ROSSINI G ET AL) 15 août 2002 (2002-08-15) * page 12, alinéa 113 * -----	1-13	A61K7/06
A	WO 98/17267 A (HURLEY LAURENCE H ; KONTOYIANNI MARIA (US); UNIV TEXAS AUSTIN (US); KE) 30 avril 1998 (1998-04-30) * compounds 59-0028, 59-0116 * -----	1-13	
X	EP 0 850 638 A (OREAL) 1 juillet 1998 (1998-07-01) * page 2, ligne 27 - ligne 29 * * page 28, ligne 40 - ligne 42 * * page 29, ligne 13 - ligne 40; compounds 135,138 * -----	19-21, 23-25, 28-31, 37,39	
X	US 4 025 301 A (LANG GERARD) 24 mai 1977 (1977-05-24) * colonne 1, ligne 5 - ligne 7 * * colonne 1, ligne 65 - colonne 2, ligne 19 * * colonne 2, ligne 27 - ligne 48; exemples 1-3,5-9,11-32,a-n,p-q,s-ah,ak * -----	19-21, 23-26, 28-31, 34,37,39	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
X	US 3 985 499 A (BUGAUT ANDREE ET AL) 12 octobre 1976 (1976-10-12) * colonne 3, ligne 60 - colonne 4, ligne 10 * * colonne 4, ligne 27 - ligne 56 * * exemples 47-53,55-62,A-C,E-R,T,V,W,X,Y * ----- -/-	19-21, 23-26, 28-31, 34,37,39	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 août 2004		Mellgren, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 646594
FR 0350639

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 95/15144 A (CIBA GEIGY AG ; MOECKLI PETER (CH)) 8 juin 1995 (1995-06-08) * exemples 13,29 * -----	19-21, 23-25, 28-31, 37,39	
A	US 6 451 777 B1 (BAILEY DOROTHY LIMERICK ET AL) 17 septembre 2002 (2002-09-17) * colonne 5, ligne 43 - ligne 52 * * colonne 6, ligne 8 - ligne 13 * * colonne 13, ligne 27 - ligne 58 * * colonne 15, ligne 7 - ligne 19 * * colonne 23, ligne 62 - colonne 26, ligne 23 * * colonne 26, ligne 44 - colonne 28, ligne 43 * -----	19-37	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 août 2004		Mellgren, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0350639 FA 646594**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **19-08-2004**

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002111292 A1	15-08-2002	US 6410512 B1	25-06-2002
		US 6462019 B1	08-10-2002
		AU 2118301 A	30-04-2001
		CA 2385958 A1	26-04-2001
		EP 1221962 A2	17-07-2002
		JP 2003528039 T	24-09-2003
		WO 0128579 A2	26-04-2001
		US 2002107203 A1	08-08-2002
		US 2002103127 A1	01-08-2002
		AU 771297 B2	18-03-2004
		AU 6310999 A	01-02-2000
		CA 2337988 A1	20-01-2000
		EP 1096924 A1	09-05-2001
		JP 2003522107 T	22-07-2003
		WO 0002548 A2	20-01-2000
WO 9817267 A	30-04-1998	AU 4988997 A	15-05-1998
		EP 0973513 A1	26-01-2000
		JP 2001510450 T	31-07-2001
		WO 9817267 A1	30-04-1998
		US 5948776 A	07-09-1999
		US 5965573 A	12-10-1999
		US 5990169 A	23-11-1999
		US 5939444 A	17-08-1999
		US 5922753 A	13-07-1999
		US 6017940 A	25-01-2000
		US 6153631 A	28-11-2000
		US 6342514 B1	29-01-2002
		US 5919808 A	06-07-1999
		US 6251901 B1	26-06-2001
		US 5994358 A	30-11-1999
EP 0850638 A	01-07-1998	FR 2757388 A1	26-06-1998
		AT 183917 T	15-09-1999
		AU 693751 B1	02-07-1998
		BR 9706323 A	04-05-1999
		CA 2222852 A1	23-06-1998
		CZ 9704076 A3	15-07-1998
		DE 69700467 D1	07-10-1999
		DE 69700467 T2	16-12-1999
		EP 0850638 A1	01-07-1998
		ES 2138855 T3	16-01-2000
		GR 3031724 T3	29-02-2000
		HU 9702527 A1	28-01-1999
		JP 2974645 B2	10-11-1999
		JP 10182379 A	07-07-1998

EPO FORM P0465

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

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0350639 FA 646594**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **19-08-2004**

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0850638	A		KR 260776 B1	01-07-2000
			PL 323986 A1	06-07-1998
			RU 2160085 C2	10-12-2000
			US 6001135 A	14-12-1999
			ZA 9711309 A	23-06-1998

US 4025301	A	24-05-1977	LU 71015 A1	19-08-1976
			BE 833864 A1	26-03-1976
			CA 1051876 A1	03-04-1979
			CH 614120 A5	15-11-1979
			DE 2543100 A1	15-04-1976
			FR 2285851 A1	23-04-1976
			GB 1497095 A	05-01-1978
			IT 1047201 B	10-09-1980

US 3985499	A	12-10-1976	LU 70835 A1	19-08-1976
			BE 784359 A1	04-12-1972
			CA 1021324 A1	22-11-1977
			CA 1020463 A2	08-11-1977
			CH 560539 A5	15-04-1975
			DE 2227214 A1	14-12-1972
			FR 2140205 A1	12-01-1973
			GB 1360562 A	17-07-1974
			IT 982408 B	21-10-1974
			LU 63287 A1	22-01-1973
			US 3869454 A	04-03-1975
			US 4151162 A	24-04-1979
			LU 64565 A1	16-07-1973
			BE 832887 A4	01-03-1976
			CA 1051875 A1	03-04-1979
			CH 581997 A5	30-11-1976
			DE 2538363 A1	13-05-1976
			FR 2282860 A2	26-03-1976
			GB 1491930 A	16-11-1977
			IT 1050599 B	20-03-1981

WO 9515144	A	08-06-1995	AU 671394 B2	22-08-1996
			AU 8144794 A	19-06-1995
			BR 9405984 A	06-02-1996
			CA 2153332 A1	08-06-1995
			CN 1117265 A ,B	21-02-1996
			DE 69422799 D1	02-03-2000
			DE 69422799 T2	31-08-2000
			WO 9515144 A1	08-06-1995
			EP 0681464 A1	15-11-1995
			ES 2143033 T3	01-05-2000

EPO FORM P0465

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

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0350639 FA 646594**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **19-08-2004**

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9515144 A		JP 8507545 T	13-08-1996
		US 5888252 A	30-03-1999
		ZA 9409469 A	30-05-1995

US 6451777 B1	17-09-2002	US 6124362 A	26-09-2000
		US 2003114526 A1	19-06-2003
		AU 5106399 A	07-02-2000
		CA 2337883 A1	27-01-2000
		DE 69917037 D1	09-06-2004
		EP 1098626 A2	16-05-2001
		JP 2002520376 T	09-07-2002
		WO 0003749 A2	27-01-2000

EPO FORM P0465

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