

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①① N° de publication : **3 066 492**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)  
②① N° d'enregistrement national : **17 54295**  
⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **C 07 F 9/40** (2017.01), A 61 K 8/55, A 61 Q 19/02,  
C 07 F 9/655

①②

## BREVET D'INVENTION

**B1**

⑤④ DERIVES DE RESORCINOL POUR LEUR UTILISATION COSMETIQUE.

②② Date de dépôt : 16.05.17.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 23.11.18 Bulletin 18/47.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention : 03.05.19 Bulletin 19/18.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

Demande(s) d'extension :

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

⑦② Inventeur(s) : *MARAT XAVIER* et *MA CHUNYU*.

⑦③ Titulaire(s) : *L'OREAL Société anonyme*.

⑦④ Mandataire(s) : *L'OREAL Société anonyme*.

**FR 3 066 492 - B1**



La présente invention concerne l'utilisation cosmétique de nouveaux composés dérivés de résorcinol, les compositions notamment les compositions cosmétiques qui les contiennent. Ainsi que leur utilisation pour dépigmenter et/ou blanchir la peau. A différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains et le visage, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues notamment à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est toute particulièrement recherchée en vue de traiter les taches pigmentaires.

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine → Dopa → Dopachrome → Mélanine

La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine: oxygen oxydo-reductase EC 1.14.18.1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) grâce à son activité hydroxylase et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone grâce à son activité oxydase. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse, et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse, soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être bloquée et ainsi assurer la dépigmentation.

L'arbutine et l'acide kojique sont connus comme agents dépigmentants de la peau.

On a cherché des substances qui présentent une action dépigmentante efficace, notamment supérieure à celle de l'arbutine et de l'acide kojique.

Certains composés dérivés de résorcinol sont déjà connus dans l'art antérieur pour leur activité dépigmentante. A cet égard on peut citer en particulier les documents EP623339 et JP11255638.

5 Il subsiste néanmoins le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau, tout en étant stable dans une composition, ou bien alternativement qui possède une action renforcée de façon à pouvoir être utilisé en quantité plus faible, ce qui diminue considérablement les effets secondaires observés.

10 A cet égard la Demanderesse a de manière surprenante et inattendue découvert que certains dérivés de résorcinol présentaient une bonne activité dépigmentante, même à faible concentration, sans faire preuve de cytotoxicité.

L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) tels que définis  
15 ci-après.

L'invention a, de même, pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-après.

20 L'invention concerne également l'utilisation cosmétique non thérapeutique d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-après comme agent blanchissant, éclaircissant et/ou dépigmentant des matières kératiniques, notamment de la peau.

25 L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique de dépigmentation, d'éclaircissement et/ou de blanchiment des matières kératiniques, notamment de la peau, comprenant l'application sur la peau d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-après ou d'une composition le(s) contenant.

30 L'invention a également pour objet les composés de formule (I) tels que définis ci-après pour leur utilisation dermatologique pour dépigmenter la peau.

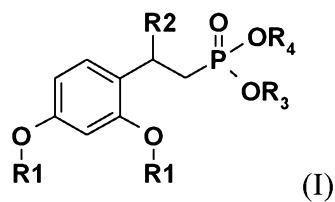
Les composés de formule (I) conformes à l'invention, tels que définis ci-après, permettent de dépigmenter et/ou d'éclaircir efficacement, voire de blanchir, la peau d'êtres humains. Ils sont notamment destinés à être appliqués sur la peau d'individus présentant des taches de pigmentation brunâtres, des taches de sénescence, ou sur la peau d'individus désirant combattre l'apparition d'une couleur brunâtre provenant de la mélanogénèse.

Par matières kératiniques au sens de la présente invention, on entend les matières kératiniques d'êtres humains, et en particulier la peau, les poils, les cils, les cheveux, les lèvres et les ongles d'êtres humains.

Les composés de formule (I) conformes à l'invention peuvent également permettre de dépigmenter et/ou d'éclaircir les poils, les cils, les cheveux, ainsi que les lèvres et/ou les ongles.

Plus particulièrement, les matières kératiniques désignent la peau d'êtres humains.

L'invention a donc pour objet les nouveaux composés de formule (I) qui répondent à la formule (I) suivante :



**Dans laquelle :**

**R1**, désigne:

- a) un atome d'hydrogène H,
- b) un radical COR5 dans lequel R5 désigne un radical hydrocarboné C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturé linéaire ou ramifié, un radical hydrocarboné en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> insaturé linéaire ou ramifié, ou un radical cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

**R2** désigne :

- un atome d'hydrogène H,  
 - un radical hydrocarboné en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturé linéaire ou ramifié ou un radical hydrocarboné insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

5

**R3, R4** désignent indépendamment

- a) un atome d'hydrogène H,  
 b) un radical hydrocarboné C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturé linéaire ou ramifié ou un radical hydrocarboné insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

10

**R3 et R4** peuvent former ensemble avec chaque atome d'oxygène qui les porte et l'atome de phosphore un hétérocycle ayant de 5 à 8 chaînons, éventuellement substitué par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonées en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

15

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange.

20 Dans le cadre de la présente invention, les sels des composés de formule (I) comprennent les sels non toxiques conventionnels desdits composés tels que ceux formés à partir d'acide ou de base.

Comme sels du composé de formule (I), on peut citer les sels obtenus par addition du composé de formule (I) avec une base qui peut être organique ou minérale.

25 La base peut ainsi être une base minérale, telle que la soude, la potasse, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde de lithium, et les carbonates ou hydrogénocarbonates de sodium, de potassium ou de calcium par exemple. La base peut également être une base organique telle qu'une alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire, par exemple la triéthylamine ou la  
 30 butylamine. Cette alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire peut comporter un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et peut donc comporter par exemple une ou plusieurs fonctions alcool; on peut notamment citer l'amino-2-méthyl-2-propanol,

l'éthanolamine, la triéthanolamine, la diméthylamino-2-propanol, le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol, la 3-(diméthylamino) propylamine.

Les sels peuvent également désigner les sels d'addition avec des acides aminés tels que par exemple, la lysine, l'arginine, la guanidine.

- 5   Avantageusement, les sels des composés de formule (I) peuvent être choisis parmi les sels alcalins ou alcalinoterreux tels que sodium, potassium, calcium, magnésium ; les sels d'ammonium.

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

Les isomères optiques sont notamment les énantiomères et les diastéréoisomères.

15   Un « **radical hydrocarboné en C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>** » désigne un groupe alkyle comprenant de x à y atomes de carbone. Un tel radical hydrocarboné peut être linéaire et saturé et typiquement renfermer de 1 à 20 atomes de carbone ou encore de 1 à 10 atomes de carbone. Il peut également être linéaire et insaturé (double liaison éthylénique) et typiquement renfermer de 2 à 20 atomes de carbone ou encore de 2 à 10 atomes de carbone. Il peut aussi être ramifié et typiquement renfermer de 3 à 20 atomes de carbone.

20   ou encore de 3 à 10 atomes de carbone. Un radical hydrocarboné peut également être cyclique, il s'agit alors d'un groupe cycloalkyle pouvant typiquement renfermer de 3 à 8 atomes de carbone.

Sans indication contraire, un « radical hydrocarboné en C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> » désigne un groupe alkyle linéaire et saturé comprenant de x à y atomes de carbone

25   De façon préférentielle, les radicaux hydrocarbonés linéaires saturés ou ramifiés sont choisis parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle, le tertio-butyle, le pentyle, l'hexyle, l'heptyle, le 2-éthylhexyle, l'octyle, le nonyle, le decyle, l'undecyle, le dodécyle, le tridécyle, le tetradécyle, le pentadécyle, l'hexadécyle, l'heptadécyle, l'octadécyle, le nonadécyle et l'eicosyle.

30   De façon plus préférentielle, les radicaux hydrocarbonés linéaires saturés ou ramifiés sont choisis parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle, le tertio-butyle, le pentyle, l'hexyle, l'heptyle, le 2-éthylhexyle et l'octyle et encore plus préférentiellement parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle, l'hexyle.

Préférentiellement le groupe cycloalkyle est choisi parmi le cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle, le cycloheptyle et le cyclooctyle.

- 5 Un « radical alkyle en C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> » désigne un radical hydrocarboné en C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> saturé. Un tel radical hydrocarboné peut être linéaire et saturé et typiquement renfermer de 1 à 20 atomes de carbone ou encore de 1 à 10 atomes de carbone. Il peut également être ramifié et typiquement renfermer de 3 à 20 atomes de carbone ou encore de 3 à 10 atomes de carbone.
- 10 Sans indication contraire, un « radical alkyle en C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> » désigne un groupe alkyle linéaire et saturé comprenant de x à y atomes de carbone.

- Un hétérocycle de x à y chaînons désigne un radical cyclique hydrocarboné renfermant en son cycle x à y atomes encore nommés x à y chaînons, et dont l'un au moins de ces
- 15 atomes est un hétéroatome qui peut par exemple être choisi parmi O ou P. Cet hétérocycle peut être monocyclique ou bicyclique, de préférence monocyclique. Il peut être saturé ou insaturé et de préférence saturé. Lorsque l'hétérocycle renferme plusieurs hétéroatomes, ceux-ci peuvent être identiques ou différents. En particulier, lorsque l'hétérocycle renferme plusieurs hétéroatomes différents, ceux-ci peuvent être adjacents
- 20 ou non. L'hétérocycle de 5 à 8 chaînons peut désigner un radical cyclique de 5 à 8 atomes renfermant l'enchaînement - O-P-O -.

- De préférence, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et
- 25 diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange, sont tels que :

**R1**, désigne:

- un atome d'hydrogène H,
- un radical COR<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> désigne un radical hydrocarboné saturé linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

30

**R2** désigne :

-H

- un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

**R3, R4** désignent indépendamment

5

a) H,

b) un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> saturé ou insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

**R3 et R4** pouvant former ensemble avec l'oxygène qui les porte et l'atome de phosphore un hétérocycle ayant de 5 à 8 chaînons, éventuellement substitué par une ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ;

Plus préférentiellement, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange sont tels que :

15

**R1** désigne H,

**R2** désigne :

-H

- un radical méthyle,

20

**R3, R4** désignent indépendamment

a) H,

b) un radical hydrocarboné C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> saturé ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

25

**R3 et R4** pouvant former ensemble et avec chaque atome d'oxygène qui les porte et l'atome de phosphore un hétérocycle ayant de 5 à 6 chaînons, éventuellement substitué par une ou plusieurs chaîne(s) hydrocarbonée(s) en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ;

30

Plus préférentiellement encore, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange sont tels que :

**R1** désigne H,

5

**R2** désigne :

-H

- un radical méthyle,

10

**R3** et **R4** désignent indépendamment

a) H,

b) un radical hydrocarboné saturé linéaire C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

15

**R3** et **R4** pouvant former ensemble et avec chaque atome d'oxygène qui les porte et l'atome de phosphore un hétérocycle ayant de 5 à 6 chaînons, de préférence 6 chaînons, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et plus particulièrement en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20

Selon une forme particulière de l'invention, les composés de formule (I) sont tels que les radicaux **R3** et **R4** sont identiques.

A titre d'exemples de composés de formule (I) selon cette forme de l'invention, on peut citer les composés **1**, **2**, **3**, **4** et **11** décrits par la suite.

25

Selon une autre forme particulière de l'invention, les composés de formule (I) sont tels que les radicaux **R3** et **R4** forment ensemble avec chaque atome d'oxygène qui les porte et l'atome de phosphore un hétérocycle ayant de 5 à 8 chaînons, éventuellement substitué par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonées en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

30

A titre d'exemples de composés de formule (I) selon cette forme de l'invention, on peut citer les composés **5**, **6**, **7**, et **8** décrits par la suite.

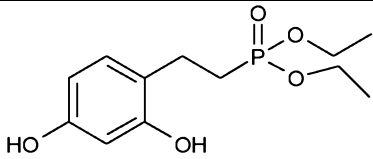
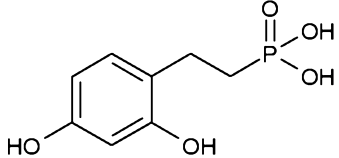
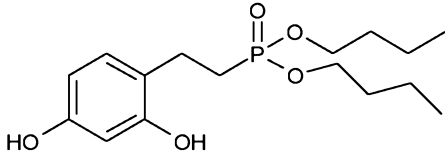
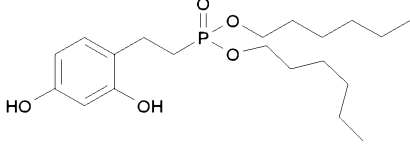
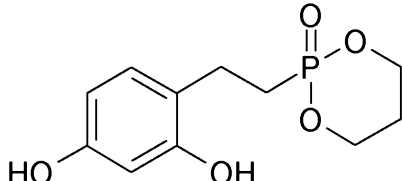
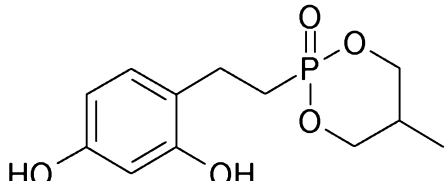
De manière préférée, les composés de formule (I) de l'invention désignent les composés **1** à **11** mentionnés dans le tableau 1 ci-après.

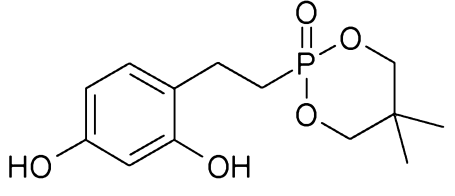
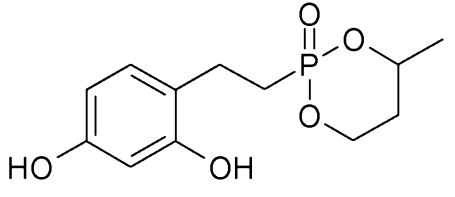
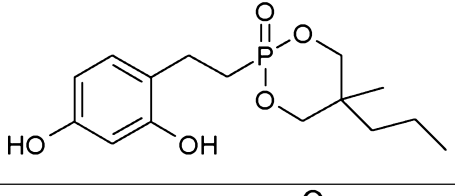
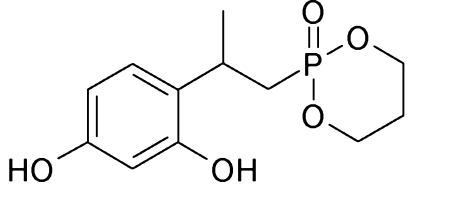
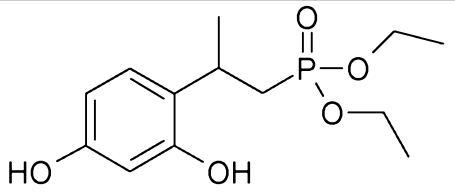
De manière encore plus préférée, les composés de formule (I) de l'invention désignent les composés 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11

5

**Tableau 1**

Les numéros du tableau correspondent aux numéros utilisés dans les exemples ci-après

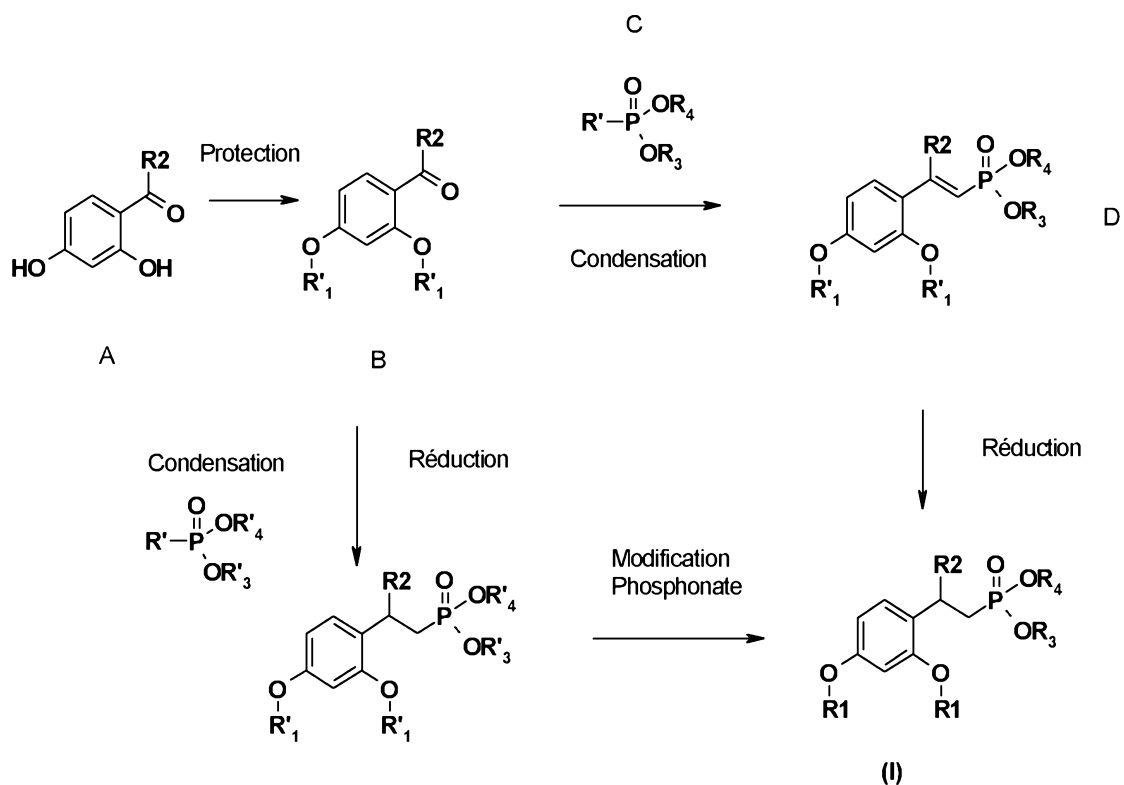
N° composé	Structure	Nom chimique
1		diethyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate
2		[2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonic acid
3		dibutyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate
4		dihexyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate
5		4-[2-(2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
6		4-[2-(5-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol

7		4-[2-(5,5-dimethyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
8		4-[2-(4-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
9		4-[2-(5-methyl-2-oxido-5-propyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
10		4-[1-(2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)propan-2-yl]benzene-1,3-diol
11		diethyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)propyl]phosphonate

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange.

- 5 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon le schéma 1 suivant faisant appel aux méthodes connues et décrites pour l'homme de l'art concernant la chimie des phosphonates. Voir par exemple *Modern phosphonate chemistry* by Philippe Savignac, Bogdan Iorga CRC Press 2003, ISBN 0-8493-1099-7

L'ensemble des étapes décrites dans le schéma 1 peuvent également faire appel à des stratégies de protection/déprotection usuellement utilisées en chimie organique et compilées dans l'ouvrage « *Protecting Groups in Organic Synthesis* » Greene, Wuts, Wiley Interscience, en fonction de la nature des radicaux.

**Schéma 1**

Selon ce schéma 1, la synthèse des composés (I) passe par l'intermédiaire  
 5 clé D dont la réduction par hydrogénation catalytique selon les conditions connues de  
 l'homme du métier conduit aux composés désirés. Certaines de ces conditions de  
 réduction sont décrites dans les publications suivantes : Rh-ImiFerroPhos complexes  
 catalyzed asymmetric hydrogenation of beta-substituted alpha,beta -unsaturated  
 phosphonates by Duan, Zhengchao; Wang, Lianzhi; Zuo, Xiaoyu; Hu, Xiangping;  
 Zheng, Zhuo, from Cuihua Xuebao (2014), 35(2), 227-231.  
 10 Enantioselective synthesis of optically active alkylphosphonates via Rh-catalyzed  
 asymmetric hydrogenation of beta-substituted alpha,beta-unsaturated phosphonates by  
 Duan, Zheng-chao; Wang, Lian-zhi; Song, Xin-jian; Hu, Xiang-ping; Zheng, Zhuo from  
 Tetrahedron: Asymmetry (2012), 23(6-7), 508-514.  
 Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Unsaturated Phosphonates by  
 15 ClickFerrophos Ligands by Konno, Takashi; Shimizu, Kenta; Ogata, Kenichi;  
 Fukuzawa, Shin-ichi from Journal of Organic Chemistry (2012), 77(7), 3318-3324

Le dérivé de résorcine A peut être transformé par protection sélective en B  
 (R<sub>1</sub>=H, COR<sub>5</sub>, Benzyle). B est ensuite condensé avec des composés C par réaction

mettant en jeu des ylures de phosphonates (réactions de type Wittig, Wittig Horner Wadworth) eux même obtenus selon les conditions connues de l'homme du métier.

L'ajustement des radicaux R3 et R4 peut être effectué en fin de réaction par modification classique des esters de phosphonates.

5

L'obtention des dérivés de composés de formule (I) peut être réalisée notamment en présence d'un solvant organique pouvant être choisi parmi le toluène, le tétrahydrofurane, l'heptane, l'isooctane, le méthyl-tétrahydrofurane, la méthyléthyle cétone, la méthylisobutyle cétone, le dioxane, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, 10 l'isododécane et leurs mélanges, notamment à une température comprise entre 15 et 200 °C, éventuellement en présence d'un catalyseur (acides ou basiques) tel que décrit dans les publications :

Les composés de formule (I) pour lesquels R1 désignent un groupe COR5 peuvent être obtenus par acétylation/estérification. La réaction 15 d'acétylation/estérification peut être effectuée avec un anhydride R5COOCOR5 tel que l'anhydride acétique ou un chlorure d'acide R5COCl tel que le chlorure d'acétyle), notamment en présence de solvant aprotique tel que le toluène, la pyridine, le tétrahydrofurane. La réaction d'acétylation peut être sélective en employant des groupements protecteurs sur les fonctions ne devant pas être acétylées et en effectuant 20 après acétylation une réaction de déprotection, selon les techniques connues de la synthèse organique.

Les réactions décrites pour obtenir le composé de formule , tel que décrit ci-dessus peut être réalisées éventuellement en présence d'un solvant organique notamment le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthylformamide, le 2-méthyltétrahydrofurane,; le 25 toluène,; éventuellement en présence d'un catalyseur choisi parmi les catalyseurs acides de Lewis ou Bronsted ou les catalyseurs basiques, tels que le carbonate de potassium, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ou le butyl lithium ; éventuellement en chauffant à une température comprise entre 15 °C et 200 °C, notamment entre 20 °C et 150 °C ou en refroidissant à des températures comprises entre -78°C et 0°C.

30

En outre lorsque les composés finaux (I) dont les radicaux R3 et ou R4 désignent un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus par saponification des composés pour lesquels R3 et/ou R4 désignent un radical alkyle à l'aide de bases inorganiques

telles que par exemple, NaOH ou LiOH en présence de solvants protiques ou aprotiques tels que par exemple l'éthanol ou le tétrahydrofurane ou l'eau à des températures variant entre 0 et 100 °C. Les sels obtenus sont alors ré-acidifiés en présence d'acide minéraux ou organiques classiques tels que par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide citrique.

5

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent une application toute particulière dans le domaine cosmétique.

L'invention a également pour objet une composition contenant au moins un composé de formule (I) , en particulier une composition contenant au moins un  
10 composé choisi parmi les composés 1 à 11 décrits précédemment, et encore plus préférentiellement au moins un composé choisi parmi les composés 1, 9, 7, 6, 8, 5, 11, 10.

La composition selon l'invention est avantageusement une composition cosmétique. La composition selon l'invention est avantageusement une composition destinée à une  
15 application topique.

La composition selon l'invention comprend avantageusement, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) tel que décrite précédemment, en particulier au moins un composé choisi parmi les composés 1  
20 à 11 décrits précédemment, et encore plus préférentiellement au moins un composé choisi parmi les composés 1, 9, 7, 6, 8, 5, 11, 10.

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

Le composé de formule(I) peut être présent dans la composition selon l'invention en une quantité qui peut être comprise entre 0,01 et 10 % en poids, de préférence entre 0,1 à 5 % en poids, notamment de 0,5 à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

30 La composition selon l'invention est avantageusement une composition cosmétique : elle peut comprendre des adjuvants usuellement employés dans le domaine cosmétique.

On peut notamment citer l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools en C2-C6 ; les huiles, notamment les huiles hydrocarbonées, les huiles siliconées ; les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants ; les actifs cosmétiques, les agents photoprotecteurs organiques ou inorganiques, les polymères, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les céramides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

Ces éventuels adjuvants cosmétiques peuvent être présents dans la composition à raison de 0,001 à 80 % en poids, notamment 0,1 à 40 % en poids, par rapport au poids total de la composition. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis par l'homme du métier de manière telle que les propriétés avantageuses des composés selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

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

La composition selon l'invention peut en particulier se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans le domaine cosmétique, et notamment sous forme d'une solution aqueuse ou hydroalcoolique, éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple ((E/H/E ou H/E/H par exemple), d'un gel aqueux, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou, mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non ionique; de gel aqueux ou huileux. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. La composition selon l'invention peut constituer une composition de soin de la peau, et notamment une

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

L'invention a également pour objet un procédé cosmétique non thérapeutique de dépigmentation, d'éclaircissement et/ou de blanchiment des matières kératiniques, notamment de la peau, comprenant l'application de la composition décrite précédemment.

Plus préférablement, il s'agit du procédé pour dépigmenter, éclaircir et/ou blanchir la peau.

L'invention concerne également l'utilisation cosmétique non thérapeutique d'au moins un composé de formule (I) telle que définie précédemment, et plus particulièrement d'au moins un composé choisi parmi les composés 1 à 11 décrits précédemment, et encore plus préférentiellement au moins un composé choisi parmi les composés 1, 9, 7, 6, 8, 5, 11, 10, comme agent blanchissant, éclaircissant et/ou dépigmentant des matières kératiniques, notamment de la peau.

20

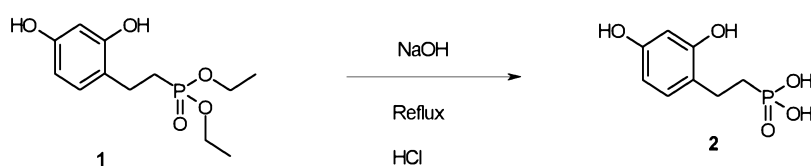
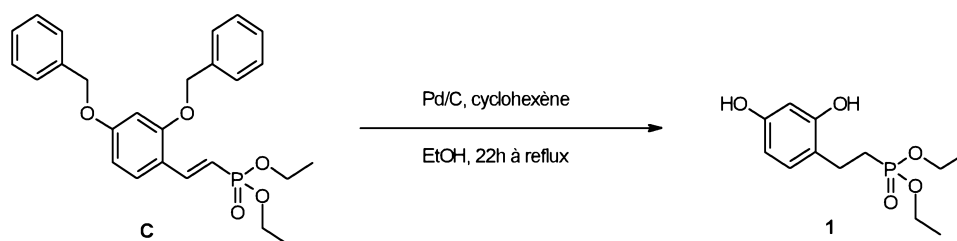
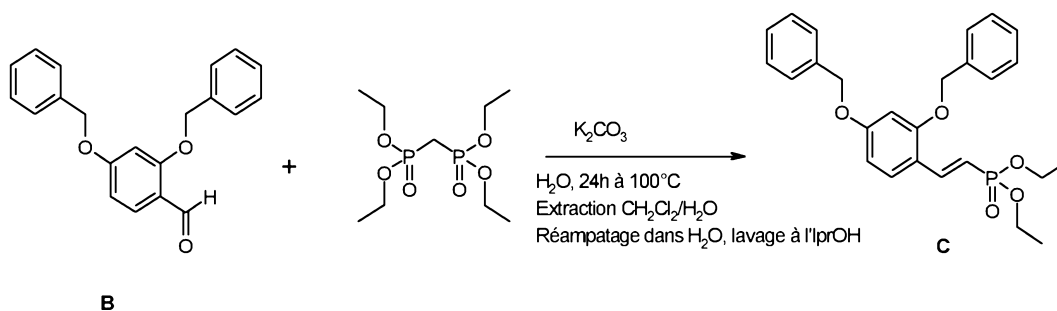
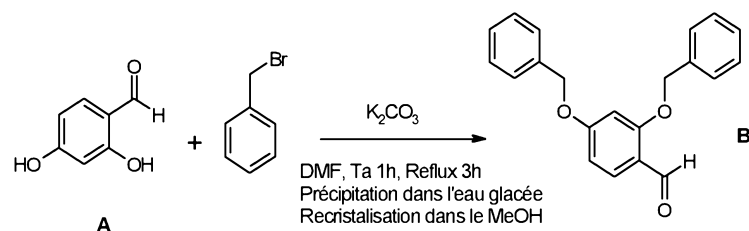
Les différents exemples ci-après décrivent différentes voies de synthèse permettant d'obtenir les composés de formule (I).

Dans ces schémas « t.a. » signifie température ambiante.

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

**Figure 1** : Evaluation en effet dose sur co-culture KHN/MHN du composé 7 (rond : le pourcentage de dépigmentation, triangle : le pourcentage de cytotoxicité)

### **Exemple 1 : Synthèse des composés n°1 et n°2**



Mode opératoire :

Etape 1 : On met en agitation le 2,4 dihydroxybenzaldéhyde A (5g, 0.036mol) et le  
 5 carbonate de sodium (20g, 0.145mol) dans 35ml de DMF. Le milieu réactionnel est  
 laissé sous agitation à Ta pendant 1h. Le bromure de benzyle (24.8g, 0.145mol) est  
 additionné et le mélange est porté à reflux pendant 3h. Après retour à Ta, 200mL d'eau  
 glacée sont versés sur le milieu réactionnel. Après filtration du précipité, ce dernier est  
 10 recristallisé dans du MeOH pour obtenir l'attendu B sous forme d'une poudre beige  
 avec un rendement de 88%.

Etape 2 : On place en agitation le diphosphonate B (15.6g, 0.054mol) et le carbonate de  
 sodium (9g, 0.065mol) dans 10ml d'eau. Le mélange est chauffé avec une température

de consigne de 50°C. Après solubilisation, le dérivé benzylé est additionné (6.9g, 0.022mol) et le mélange réactionnel est chauffé avec une température de consigne de 100°C pendant 24h. Après refroidissement ; un grand volume d'eau est ajouté puis extrait deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées puis  
5 concentrées à sec. Après trituration du brut dans un faible volume d'eau, le solide est lavé avec de l'éther diisopropylique. Le produit C est obtenu après filtration sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 81%.

Le dérivé insaturé C (7g, 0.015mol) est placé en présence, de Pd/C 10% (1.65g, 0.015mol), dans 140mL d'un mélange 50/50 Cyclohexène/MeOH et porté à reflux  
10 pendant 22h à reflux. Après concentration du milieu réactionnel sous vide, le brut est purifié sur colonne chromatographique sur colonne de silice avec un système CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Le composé 1 est obtenu sous forme d'une huile marron clair avec un rendement de 77%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

15

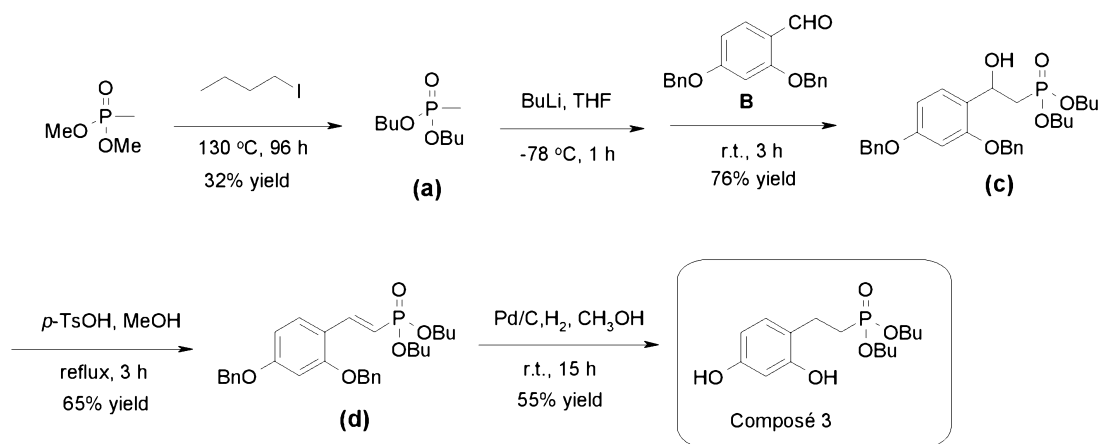
Ce même composé 1 (200 mg) est placé en présence de soude 3M à reflux pendant 24H. La réaction est alors neutralisé à l'acide chlorhydrique dilué et le composé 2 est obtenu sous forme d'une huile jaune après extraction par de l'acétate d'éthyle, séchage de la phase organique et concentration.

20

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

### **Exemple 2 : Synthèse du composé n°3**

25



Synthèse du composé (A): Un mélange de diméthyl méthylphosphonate (6,2 g, 50,0 mmol) et de 1-iodobutane (55,2 g, 300 mmol) a été chauffé à 130°C pendant 96 h.

- 5 Après refroidissement, le 1-iodobutane a été éliminé par distillation sous vide. Le résidu résultant a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE: EtOAc (Ether de pétrole : acétate d'éthyle) = 10:1 pour donner 2,65 g de composé (A) sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 32%.

- 10 Synthèse du composé (B): A une solution de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde (10,0 g, 72,5 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile, on a ajouté du carbonate de potassium (25,0 g, 181 mmol) et du bromure de benzyle (27,3 g, 160 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2h. Après refroidissement, le mélange a été filtré et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Ensuite, on a versé 100 ml d'hexane et on l'a agité à
- 15 température ambiante pendant 30 min. Le solide blanc résultant a été recueilli par filtration pour donner 20,7 g de composé B avec un rendement de 90%.

- Synthèse du composé (C): A une solution du composé (A) (2,44 g, 11,7 mmol) dans 20 ml de THF, on a ajouté 5,0 ml de *n*-BuLi 2,5 M dans du THF à -78 ° C. Après 30
- 20 minutes d'agitation, on a ajouté une solution de composé B (4,48 g, 14,1 mmol) dans 30 ml de THF. Le mélange réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à r.t. Et agité pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition de 200 ml de sat. NH<sub>4</sub>Cl et extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau puis concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par
- 25 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec PE: EtOAc = 5: 1 pour

donner 4,7 g de composé (c) sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 76%.

5 Synthèse du composé (D): A une solution du composé (C) (4,6 g, 8,7 mmol) dans 70 ml de methanol, on a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (3,3 g, 17,4 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, on a ajouté 500 ml d'eau puis on l'a extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE: EtOAc = 5: 1 pour donner 2,9 g de composé (D) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 65%.

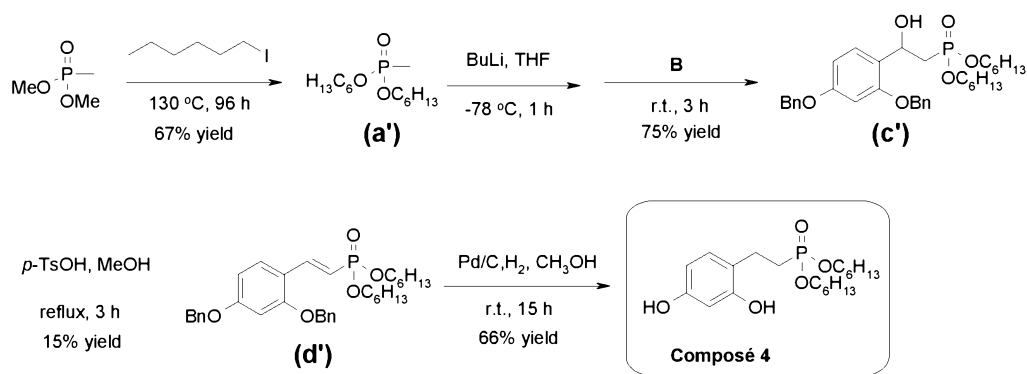
15 Synthèse du composé 3: Un mélange de (D) (2,8 g, 5,5 mmol) et 500 mg de 10% de Pd / C dans 100 ml de MeOH a été agité sous 1 atm de di-hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le catalyseur Pd / C et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 100: 1 pour donner 1,0 g de composé 3 sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 55%.

20

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

25

### **Exemple 3 : Synthèse du composé n°4**



Synthèse de l'intermédiaire (a') : Un mélange de méthylphosphonate de diméthyle (2,64 g, 21,3 mmol) et de 1-iodohexane (25,0 g, 118 mmol) a été chauffé à 130°C pendant 96 h. Après refroidissement, le 1-iodohexane a été éliminé par distillation sous vide. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec PE: EtOAc = 10: 1 pour donner 3,77 g d'intermédiaire (a') sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 67%.

Synthèse de l'intermédiaire (c') : à une solution de (a') (3,6 g, 13,6 mmol) dans 40 ml de THF, on a ajouté 6,5 ml de n-BuLi 2,5 M dans du THF à -78 ° C. Après agitation pendant 30 minutes, on a ajouté une solution de B (5,2 g, 16,3 mmoles) dans 30 ml de THF. Le mélange réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition de 400 ml de sat. NH<sub>4</sub>Cl et extrait avec EtOAc trois fois. Les couches organiques combinées ont été lavées à l'eau puis concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été encore purifié sur une Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE: EtOAc = 5: 1 pour donner 5,9 g d'intermédiaire (c') sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 75%.

20

Synthèse de l'intermédiaire 4 : A une solution de (c') (5,8 g, 10,0 mmol) dans 70 ml de méthanol, on a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (5,0 g, 26,3 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, on a ajouté 500 ml d'eau puis on l'a extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les couches organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a encore été purifié sur une Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE: EtOAc = 5: 1

25

pour donner 0,85 g de (d') sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 15%.

5 Synthèse du composé 4: Un mélange de (d') (0,84 g, 1,5 mmol) et 200 mg de 10% de Pd / C dans 40 ml de MeOH a été agité sous 1 atm. D'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le catalyseur Pd / C et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été purifié sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 100: 5 pour donner 380 mg de composé 4 sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 66%.

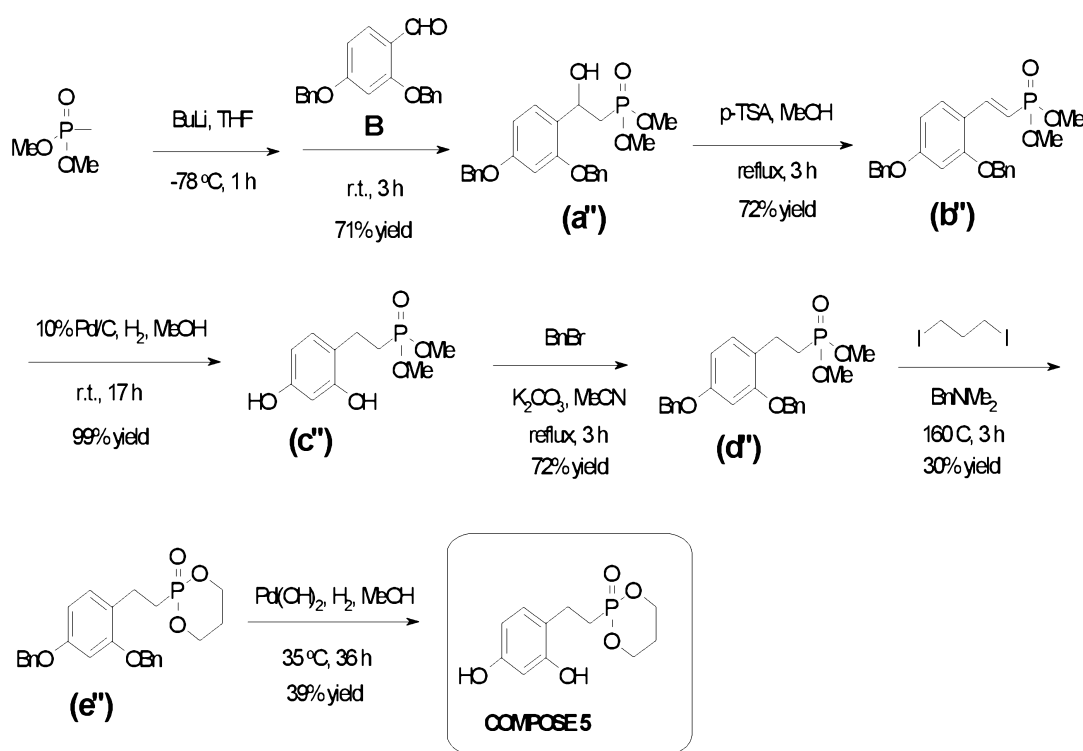
10

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

15

**Exemple 4** : Synthèse du composé n°5 (*dans tous les exemples de synthèse, il faudrait comme pour les ex précédents, renommer les intermédiaires pour ne pas reprendre les n°s 1 à 11 réservés aux composés de fle (I)*).

20



Synthèse de (a'') : A une solution de diméthyl méthylphosphonate (6,2 g, 50 mmoles) dans 200 ml de THF anhydre, on a ajouté lentement 2,5 ml de BuLi (24 ml, 60 mmoles) à  $-78^{\circ}\text{C}$  sous azote. Le mélange a été agité à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1 h. Ensuite, une solution de B (19,1 g, 60 mmol) dans du THF anhydre a été ajoutée goutte à goutte à  $-78^{\circ}\text{C}$ . On a laissé le mélange résultant se réchauffer à température ambiante sous agitation pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition d'une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés ont été successivement lavés avec de la saumure, séchés sur du sulfate de sodium et évaporés. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle = 1/2) pour donner 15,7 g de (a'') sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 71%.

15

Synthèse de (b'') : Une solution de (a'') (3,1 g, 7,0 mmol) et d'acide p-toluènesulfonique (1,6 g, 8,4 mmol) dans 30 ml de méthanol a été chauffée au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole /

acétate d'éthyle = 1/1) pour donner 2,1 g de (b ") sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 72%.

5 Synthèse de (c ") : A une solution de (b ") (7,15 g, 16,18 mmol) dans 60 ml de méthanol, on a ajouté 10% de Pd / C (1,08 g, 15% en poids). Le mélange a été agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 17 h. Le solide a été filtré et lavé trois fois avec du méthanol. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle) pour donner 3,94 g de (c ") sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 99%.

10

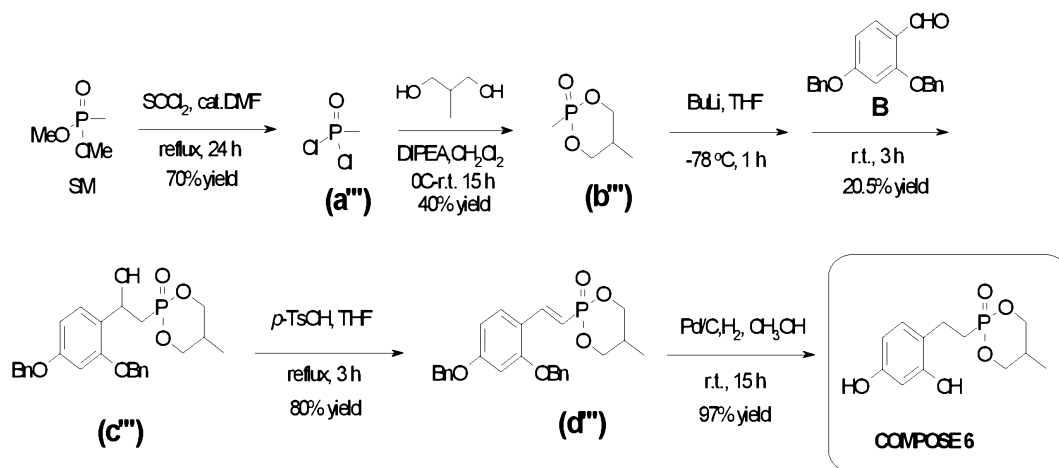
Synthèse de (d ") : A une solution de (c ") (3,94 g, 16,0 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile, on a ajouté du bromure de benzyle (6,13 g, 35,2 mmol), du carbonate de potassium (4,86 g, 35,2 mmoles) à température ambiante. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 3 h. Le solide a été filtré et lavé trois fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat  
15 a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle = 1/1) pour donner 4,91 g de (d ") sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 72%.

Synthèse de (e ") : Un mélange de (d ") (426 mg, 1,0 mmol), de 1,3-diiodopropane (296  
20 mg, 1,0 mmol) et de N, N-diméthylbenzylamine (27 mg, 0,2 mmol) a été chauffé à 160 °C pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange a été dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et purifié directement par Chromatographie sur gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH = 10/1) pour donner une huile jaune pâle. Ensuite, le produit a encore été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle) pour donner 130 mg de (e ")  
25 une huile jaune pâle avec un rendement de 30%.

Synthèse du composé 5 : A une solution de (e ") (600 mg, 1,37 mmol) dans 20 ml de méthanol, on a ajouté du Pd (OH)<sub>2</sub> (90 mg, 15% en poids). Le mélange a été agité à 35  
30 ° C sous hydrogène pendant 36 h. Le solide a été filtré et lavé trois fois avec du méthanol. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle = 1/2) pour donner 138 mg du composé 5 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 39%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

5 **Exemple 5 : Synthèse du composé n°6**



10

Synthèse de (a " '): Un mélange de méthylphosphonate de diméthyle (33,0 g, 0,266 mole) et 1,0 ml de DMF de chat dans 80 ml de  $\text{SOCl}_2$  a été chauffé au reflux pendant 24 h. Après refroidissement, l'excès de  $\text{SOCl}_2$  a été éliminé par distillation sous vide. Le résidu résultant a été une distillation à pression réduite pour donner 25,0 g de (a " ' ) sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 70%.

15

Synthèse de (b " '): A une solution de (a' " ) (6,98 g, 52,5 mmol) dans 500 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on a ajouté goutte à goutte du 2-méthyl-1-3-propanediol (4,72 g, 52,5 mmoles) et de la di-isopropyletyhyl amine DIPEA (13,5 g, 105 mmol) dans 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 15 h. Ensuite, le mélange a été versé dans 1500 ml d'eau et extrait avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  deux fois. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau trois fois et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec EtOAc pour donner 3,08 g de (b " ' ) sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 40%.

25

Synthèse de B: A une solution de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde (10,0 g, 72,5 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile, on a ajouté du carbonate de potassium (25,0 g, 181 mmol) et du bromure de benzyle (27,3 g, 160 mmoles). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le mélange a été filtré et le filtrat a été  
5 concentré à sec sous vide. Ensuite, 100 ml d'hexane ont été versés et le mélange agité à température ambiante pendant 30 min. Le solide blanc résultant a été recueilli par filtration pour donner 20,7 g de B avec un rendement de 90%.

Synthèse de (c " '): A une solution de (b' ") (3,0 g, 20,0 mmol) dans 40 ml de THF, on a  
10 ajouté 9,0 ml de n-BuLi 2,5 M dans du THF à -78 ° C. Après 30 minutes d'agitation, on a ajouté une solution de B (7,0 g, 22,0 mmol) dans 30 ml de THF. Le mélange réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à température ambiante et agité pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition de 200 ml de sat. NH<sub>4</sub>Cl et extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les couches organiques combinées ont été lavées à l'eau puis  
15 concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec PE: EtOAc = 5: 1 pour donner 1,92 g de (c " ' ) sous la forme d'un solide blanc avec 20,5% de rendement.

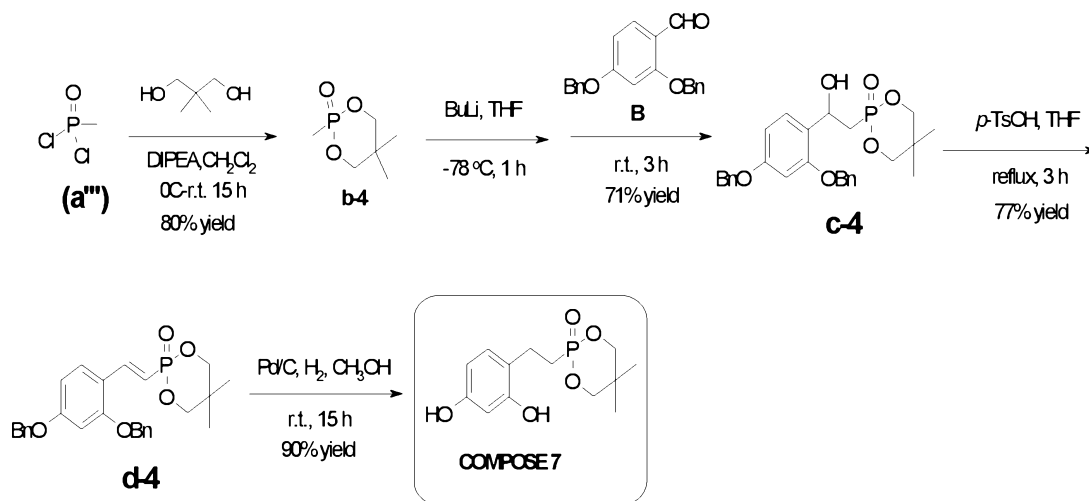
Synthèse de (d "): A une solution de (c " ' ) (2,19 g, 4,7 mmoles) dans 50 ml de THF, on  
20 a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (1,7 g, 8,9 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, 200 ml d'eau ont été ajoutés puis extraits avec de l'EtOAc trois fois. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur  
25 colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH = 250: 1 pour donner 1,73 g de (d " ) sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 80%.

Synthèse du COMPOSÉ 6: Un mélange de (d " ) (1,73 g, 3,8 mmol) et 500 mg de 10% de Pd / C dans 40 ml de MeOH a été agité sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le catalyseur Pd / C et le  
30 filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 50: 1 pour donner 1,0 g de Composé 6 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 97%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

### Exemple 6 : Synthèse du composé n°7

5



- 10 Synthèse de b-4: A une solution de (a''') (7,55 g, 56,7 mmol) dans 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on a ajouté goutte à goutte une solution de néopentyl glycol (5,9 g, 56,7 mmol) et de DIPEA (15,1 g, 117 Mmol) dans 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0 °C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 15 h. Ensuite, le mélange a été versé dans 1500 ml d'eau et extrait deux fois avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau trois fois et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour donner 7,5 g de b-4 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 80%.
- 15
- 20 Synthèse de B: A une solution de 2, 4-dihydroxybenzaldéhyde (10,0 g, 72,5 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile, on a ajouté du carbonate de potassium (25,0 g, 181 mmol) et du bromure de benzyle (27,3 g, 160 mmoles). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le mélange a été filtré et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Ensuite, on a versé 100 ml d'hexane et on l'a agité à

température ambiante pendant 30 min. Le solide blanc a été recueilli par filtration pour donner 20,7 g de B avec un rendement de 90%.

5 Synthèse de c-4: A une solution de 3 (2,0 g, 12,2 mmol) dans 50 ml de THF, on a ajouté 5,2 ml de n-BuLi 2,5 M dans du THF à -78 ° C. Après 30 minutes d'agitation, on a ajouté une solution du composé B (3,88 g, 12,2 mmoles) dans 20 ml de THF. Le mélange réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à r.t. Et agité pendant 3 h. L'âme a été éteinte par addition de 200 ml de sat. NH<sub>4</sub>Cl et extrait avec EtOAc trois fois. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau puis concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été encore purifié sur une Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH = 100: 2 pour donner 5,18 g de c-4 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 71%.

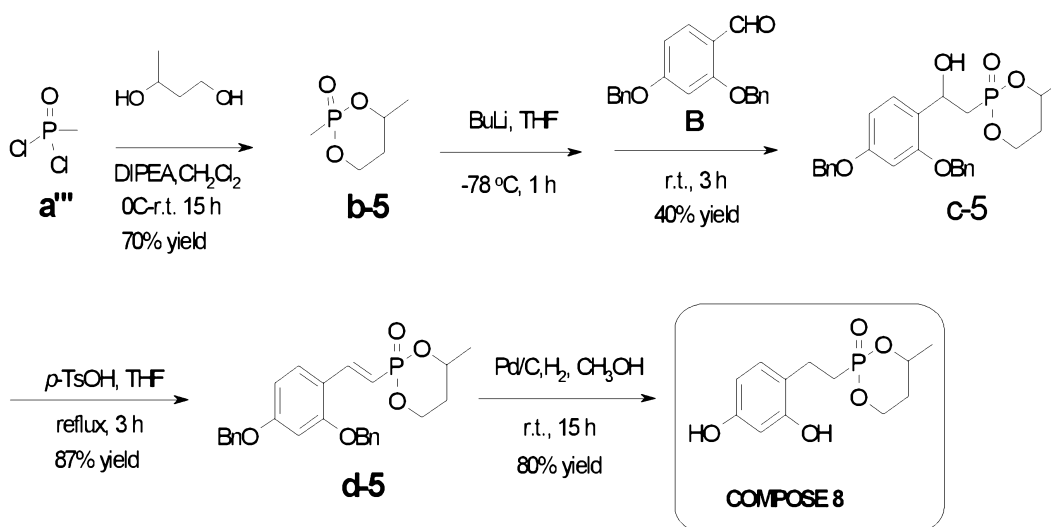
15 Synthèse de d-4: A une solution de c-4 (5,0 g, 10,4 mmol) dans 60 ml de THF, on a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (4,0 g, 21,0 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, 200 ml d'eau ont été ajoutés puis extraits avec de l'EtOAc trois fois. Les couches organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH = 250: 1 pour donner 3,7 g de d-4 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 77%.

25 Synthèse du composé 7: Un mélange de d-4 (3,65 g, 7,8 mmol) et 400 mg de 10% de Pd / C dans 40 ml de MeOH a été agité sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le Pd / C et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 50: 1 pour donner 2,0 g de Composé 7 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 90%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

30

### **Exemple 7 : Synthèse du composé n°8**



- 5 Synthèse de b-5: A une solution de (a'''') (6,65 g, 50,0 mmol) dans 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on a ajouté goutte à goutte une solution de 1, 3-butanediol (4,5 g, 50,0 mmol) et de DIPEA (12,9 G, 100 mmoles) dans 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0 ° C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 15 h. Ensuite, le mélange a été versé dans 1500 ml d'eau et extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> deux fois. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau trois fois et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec EtOAc pour donner 5,25 g de b-5 sous la forme d'un liquide jaune avec un rendement de 70%.

- 15 Synthèse de B: A une solution de 2, 4-dihydroxybenzaldéhyde (10,0 g, 72,5 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile, on a ajouté du carbonate de potassium (25,0 g, 181 mmol) et du bromure de benzyle (27,3 g, 160 mmoles). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le mélange a été filtré et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Ensuite, on a versé 100 ml d'hexane et on l'a agité à température ambiante pendant 30 min. Le solide blanc résultant a été recueilli par filtration pour donner 20,7 g de B avec un rendement de 90%.

20 Synthèse de c-5: A une solution de b-5 (3,0 g, 20,0 mmol) dans 40 ml de THF, on a ajouté 9,0 ml de 2,5 M de n-BuLi dans du THF à -78 ° C. Après agitation 30 min, on a ajouté une solution de composé 2 (7,0 g, 22,0 mmol) dans 30 ml de THF. Le mélange

réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à r.t. Et agité pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition de 200 ml de sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau puis concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE / EtOAc = 5: 1 pour donner 3,75 g de c-5 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 40%.

Synthèse de d-5: A une solution de c-5 (3,0 g, 6,4 mmol) dans 50 ml de THF, on a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (2,4 g, 12,6 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, 200 ml d'eau ont été ajoutés puis extraits avec de l'EtOAc trois fois. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH = 500: 2 pour donner 2,5 g de d-5 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 87%.

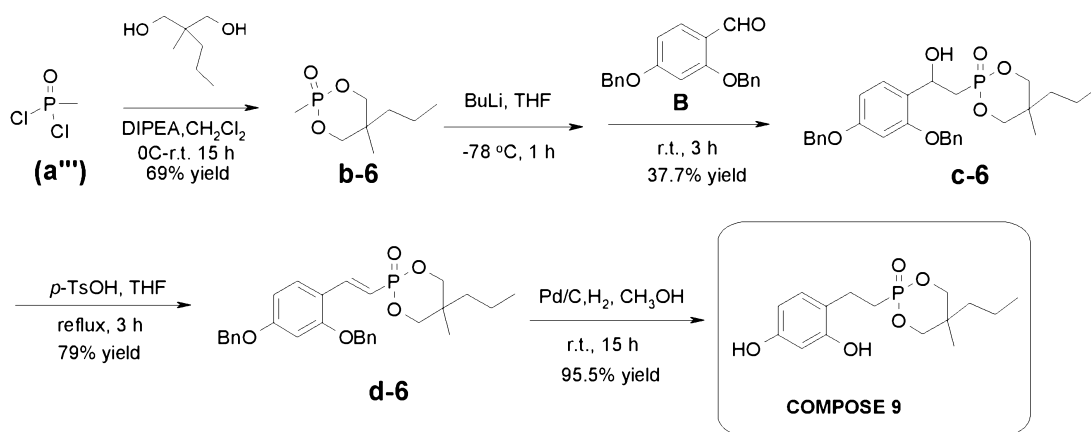
Synthèse du COMPOSE 8: Un mélange de c-5 (1,9 g, 4,2 mmol) et 200 mg de 10% de Pd / C dans 40 ml de MeOH a été agité sous 1 atm d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le catalyseur Pd / C et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été encore purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH = 50: 1 pour donner 0,91 g de Composé 8 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 80%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

25

### **Exemple 8 : Synthèse du composé n°9**

30



- 5 Synthèse de b-6: A une solution de (a " ") (7,0 g, 52,6 mmol) dans 500 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on a ajouté goutte à goutte une solution de 2-méthyl-2-propylpropane-1,3-diol (6,9 g , 52,6 mmol) et DIPEA (13,7 g, 106,2 mmol) dans 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à 0 ° C. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 15 h. Ensuite, le mélange a été versé dans 1500 ml d'eau et extrait deux fois avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases
- 10 organiques combinées ont été lavées à l'eau trois fois et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'EtOAc pour donner 7,0 g de b-6 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 69%.
- 15 Synthèse de B: A une solution de 2, 4-dihydroxybenzaldéhyde (10,0 g, 72,5 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile, on a ajouté du carbonate de potassium (25,0 g, 181 mmol) et du bromure de benzyle (27,3 g, 160 mmoles). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le mélange a été filtré et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Ensuite, on a versé 100 ml d'hexane et on l'a agité à
- 20 température ambiante pendant 30 min. Le solide blanc résultant a été recueilli par filtration pour donner 20,7 g de B avec un rendement de 90%.

Synthèse de c-6: A une solution de b-6 (2,0 g, 10,4 mmol) dans 40 ml de THF, on a ajouté 4,2 ml de 2,5 M de n-BuLi dans du THF à -78 ° C. Après 30 minutes d'agitation,

25 on a ajouté une solution de 2 (3,3 g, 10,4 mmol) dans 30 ml de THF. Le mélange

réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à r.t. Et agité pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition de 200 ml de sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau puis concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été encore purifié sur une Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE / EtOAc = 5: 1 pour donner 2,0 g de c-6 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 37,7%.

Synthèse de d-6: A une solution de c-6 (3,2 g, 6,3 mmol) dans 50 ml de THF, on a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (2,4 g, 12,6 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, 200 ml d'eau ont été ajoutés puis extraits avec de l'EtOAc trois fois. Les couches organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été encore purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH = 500: 2 pour donner 2,46 g de d-6 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 79%.

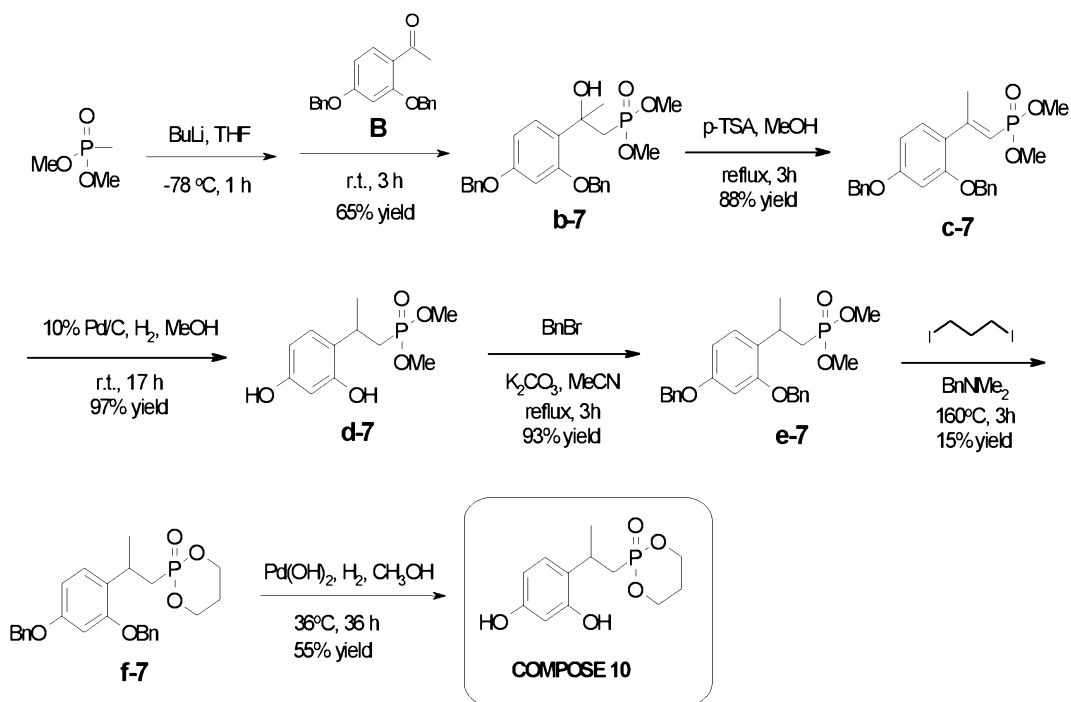
Synthèse du COMPOSE 9: Un mélange de d-6 (2,46 g, 5,0 mmol) et 300 mg de 10% de Pd / C dans 40 ml de MeOH a été agité sous 1 atm. d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le Pd / C et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été encore purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH = 50: 1 pour donner 1,5 g de Composé 9 sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 95,5%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

25

30

**Exemple 9 : Synthèse du composé n°10**



- 5 Synthèse de b-7: A une solution de méthylphosphonate de diméthyle, (2,48 g, 20 mmol) dans 200 ml de THF anhydre, on a ajouté lentement 2,5 ml de BuLi (8,8 ml, 22 mmol) à -78 ° C sous azote. Le mélange a été agité à -78 ° C pendant 1 h. Ensuite, une solution de B (7,31 g, 22 mmol) dans du THF anhydre a été ajoutée goutte à goutte à -78 ° C. On a laissé le mélange résultant se réchauffer à température ambiante. Et agité pendant 3 h.
- 10 La réaction a été désactivée par addition d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl et extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés ont été successivement lavés avec de la saumure, séchés sur du sulfate de sodium et évaporés. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle = 1/2) pour donner 5,94 g de b-7 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 65%.
- 15

Synthèse de c-7: Une solution de b-7 (2,8 g, 6,1 mmol) et d'acide p-toluènesulfonique (1,27 g, 7,3 mmol) dans 30 ml de methanol a été chauffée au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole /

20

acétate d'éthyle = 1/1) pour donner 2,39 g de c-7 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 88%.

5 Synthèse de d-7: A une solution de c-7 (2,33 g, 5,3 mmol) dans 30 ml de méthanol, on a ajouté 10% de Pd / C (0,35 g, 15% en poids). Le mélange a été agité à la r.t. Sous hydrogène pendant 17 h. Le solide a été filtré et lavé trois fois avec du méthanol. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle) pour donner 1,35 g de d-7 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 97%.

10

Synthèse de e-7: A une solution de d-7 (1,35 g, 5,2 mmol) dans 50 ml d'acétonitrile, on a ajouté du bromure de benzyle (1,86 g, 10,9 mmol), du carbonate de potassium (1,51 g, 10,9 mmol) à température ambiante. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 3 h. Le solide a été filtré et lavé trois fois avec de l'acétonitrile. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther de pétrole / acétate d'éthyle = 1/1) pour donner 2,12 g de e-7 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 93%.

15

Synthèse de f-7: Un mélange de e-7 (2,12 g, 4,8 mmol), de 1,3-diiodopropane (1,424 g, 4,8 mmole) et de N, N-diméthylbenzylamine (0,13 g, 0,96 mmol) a été chauffé à 160 ° C Pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange a été dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et purifié directement par Chromatographie sur gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH = 10/1) pour donner une huile jaune pâle. Ensuite, le produit a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle) pour donner 330 mg de f-7 sous la forme d'une

25

Synthèse du composé 10: A une solution de f-7 (780 mg, 1,37 mmol) dans 50 ml de méthanol, on a ajouté Pd (OH) 2 / C (273 mg, 35% en poids). Le mélange a été agité à 35 ° C sous hydrogène pendant 36 h. Le solide a été filtré et lavé trois fois avec du méthanol. Le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le résidu résultant a été purifié par Chromatographie sur gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH = 5/1) pour donner 260 mg du Composé 10 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 55%.

30

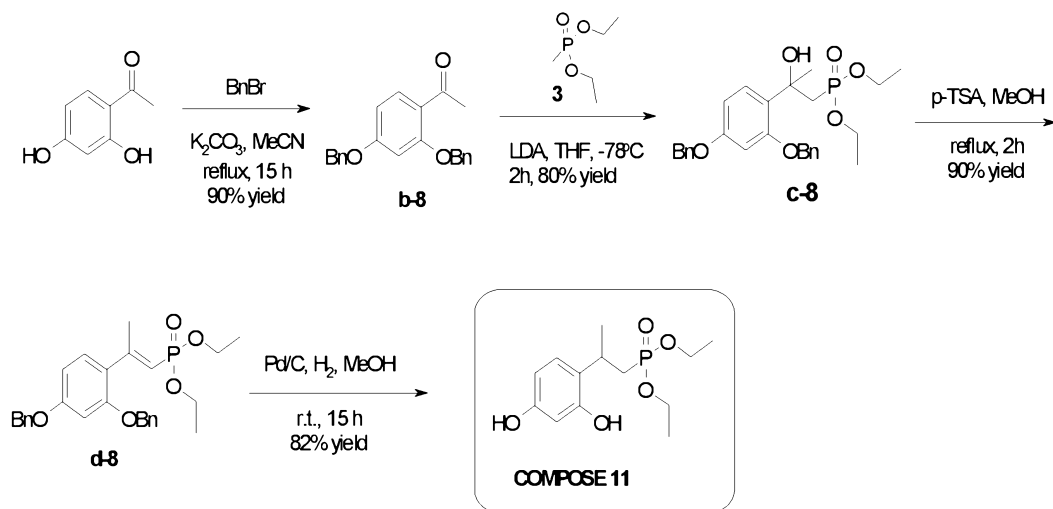
Mp: 54-55°C

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

5

**Exemple 10 : Synthèse du composé n°11**

10



15 Synthèse de b-8: Un mélange de résorcinebenzophénone (3,04 g, 20,0 mmol), de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,9 g, 50,0 mmol) et de  $\text{BnBr}$  (7,5 g, 43,9 mmol) dans 80 ml de  $\text{MeCN}$  a été chauffé au reflux pendant 15 h. Après refroidissement, le mélange a été filtré pour éliminer  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le filtrat a été concentré à sec pour donner 6,0 g de b-8 sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 90%.

20

Synthèse de c-8: A une solution de b-8 (1,14 g, 7,5 mmoles) dans 50 ml de  $\text{THF}$ , on a ajouté 3,8 ml de  $\text{LDA}$  2,0 M dans du  $\text{THF}$  à  $-78^\circ\text{C}$ . Après agitation pendant 30 minutes, on a ajouté une solution de méthyl-diéthylphosphonate (2,5 g, 7,5 mmoles) dans 30 ml de  $\text{THF}$ . Le mélange réactionnel a été progressivement réchauffé jusqu'à r.t.

Et agité pendant 3 h. La réaction a été désactivée par addition de 400 ml de sat. NH<sub>4</sub>Cl et extrait avec EtOAc trois fois. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau puis concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du PE: EtOAc = 5: 1 pour donner 2,9 g de c-8 sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 80%.

Synthèse de d-8: A une solution de c-8 (2,8 g, 5,8 mmol) dans 70 ml de methanol, on a ajouté du p-TsOH.H<sub>2</sub>O (1,0 g, 5,2 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on a ajouté 500 ml d'eau puis on l'a extrait trois fois avec de l'EtOAc. Les phases organiques combinées ont été lavées à l'eau et concentrées à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec PE: EtOAc = 5: 1 pour donner 2,4 g de d-8 sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 90%.

Synthèse du COMPOSE 11: Un mélange de d-8 (0,98 g, 2,1 mmol) et 200 mg de 10% de Pd / C dans 40 ml de MeOH a été agité sous 1 atm. d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le mélange a été filtré pour éliminer le Pd / C et le filtrat a été concentré à sec sous vide. Le produit brut a été purifié par Chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 100: 5 pour donner 520 mg de Composé 11 sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 82%.

Les spectres MS et RMN sont conformes au produit souhaité.

25

### **Exemple 11 : Mise en évidence de l'activité dépigmentante**

La mesure de l'activité dépigmentante (réduction de la production de mélanine) de composés de formule (I) a été effectuée par dosage des mélanocytes humains normaux *in vitro* comme suit.

Tout d'abord, des mélanocytes humains normaux sont cultivés et distribués dans 384 plaques. Après 24 heures, le milieu de culture a été remplacé par un milieu contenant des composés de formule (I) à évaluer. Les cellules ont été incubées 72 heures avant la mesure de la densité optique finale qui mesure la quantité de mélanine

produite par les mélanocytes. Un effet dose est mis en œuvre en utilisant une large gamme de concentration des composés évalués. Ainsi, en faisant correspondre les concentrations et les mesures de mélanine, il est possible de déterminer une CI50 en  $\mu\text{M}$ : concentration à laquelle 50 % de diminution de la synthèse de mélanine est atteinte.

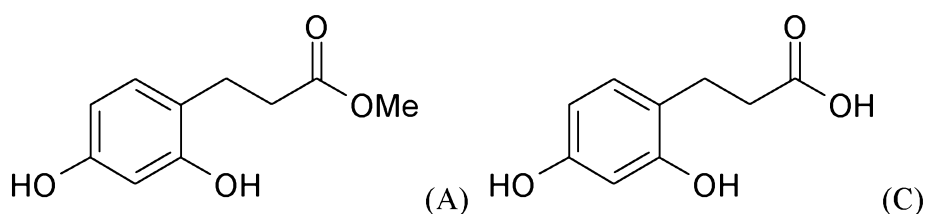
Différentes campagnes de test ont été menées et les résultats sont rassemblés dans les tableaux suivants.

**Tableau 2**

N° Composé	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	Concentration maximale testée ( $\mu\text{M}$ )
9	0,695	200
7	1,14	200
6	1,42	200
8	3,57	200
5	4,22	200
11	5,09	200
10	10,4	200

Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus avec des composés décrits dans l'art antérieur, et plus particulièrement

- dans la demande EP623339 :



15

Pour ce composé (A), la valeur de l'IC50 est de 18,7  $\mu\text{M}$ .

Pour le composé (C), la valeur de l'IC50 est de 63,1  $\mu\text{M}$

Les composés de formule (I) ont montré un effet dépigmentant fort.

20

### Expérience de coculture :

Un test biologique a mis en évidence l'activité dépigmentante du composé 7.

L'effet modulateur sur la mélanogénèse du composé 7 a été mesuré selon la  
5 méthode décrite dans le brevet FR-A-2734825, ainsi que dans l'article de R.Schmidt,  
P. Krien et M. Régnier, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, 1996. Ce test est réalisé sur  
coculture de kératinocytes et de mélanocytes.

Pour les composés testés, il a été déterminé :

- 10
- la cytotoxicité,
  - l'activité inhibitrice sur la synthèse de la mélanine, en estimant la densité  
optique de mélanine.

Les valeurs des IC<sub>50</sub>, (concentration pour laquelle 50 % de la synthèse de la mélanine  
est inhibée) ont été déterminées.

15

On a également effectué le test avec l'arbutine, la niacinamide et l'acide kojique qui  
sont des composés dépigmentant connus.

Arbutine : Non cytotoxique, IC<sub>50</sub> non atteinte (ou supérieure à 500 µM)

Acide kojique : dose cytotoxique 100 µM ; IC<sub>50</sub> Non atteinte (ou supérieure à 500 µM)

20 Composé 7 : non cytotoxique, IC<sub>50</sub> = 2,95 µM,

### Expérience sur Epiderme reconstruit pigmenté (ERP)

25

#### **Protocole d'application**

#### Préparation des matières premières

Pour toutes les matières premières à évaluer, nous avons d'abord préparé les solutions  
stock dans leurs solvants appropriés (DMSO, eau). La solution de travail est réalisée en  
30 diluant la solution mère dans le milieu de culture. La dilution est calculée pour que la  
concentration du solvant dans le milieu soit toujours égale à 0,1% (DMSO comme  
solvant) et 1% (eau comme solvant).

### Quantification microscopique de la mélanine

La mélanine présente dans l'ERP est colorée (coloration de Fontana-Masson), puis quantifiée par analyse d'image.

- 5 Chaque image d'épiderme est scannée à l'aide de Nanozoomer®. Pour chaque épiderme, environ 10 ~ 15 images sont extraites (lumière blanche, grossissement x 20). La zone occupée par la mélanine est quantifiée à l'aide du logiciel Histolab®.

Composé	Concentration effective	Comparaison mélanine par rapport au solvant (DMSO)
Lucinol (4n-butylresorcinol)	500 µM	-32%
Exemple 1	300 µM	-29%

- 10 Le composé 1 possède une efficacité dépigmentante supérieure au lucinol sur Epiderme reconstruit pigmenté.

### **Exemple 12 : Composition cosmétique**

- 15 On prépare une composition dépigmentante pour la peau comprenant (en gramme) :

Composé n°1	2 g
PEG400	68 g
Ethanol	30 g

- 20 La composition appliquée sur la peau permet d'estomper les taches brunes.

### **Exemple 13 : gel**

- 25 On prépare un gel dépigmentant pour la peau comprenant (% en poids) :
- |                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Composé n°7                              | 0,25 %    |
| Carbomer (Carbopol 981 de chez Lubrizol) | 1 %       |
| conservateur                             | qs        |
| eau                                      | qsp 100 % |

La composition appliquée sur la peau permet d'estomper les taches brunes.

5

10

15

20

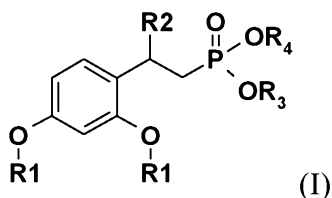
25

30

## REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :

5



Dans laquelle :

R1, désigne:

10

- a) un atome d'hydrogène H,
- b) un radical COR5 dans lequel R5 désigne un radical hydrocarboné C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturé linéaire ou ramifié, un radical hydrocarboné en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> insaturée linéaire ou ramifié, ou un radical cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

15

**R2** désigne :

- un atome d'hydrogène H,
- un radical hydrocarboné en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturé linéaire ou ramifié ou un radical hydrocarboné insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

20

**R3, R4** désignent indépendamment

- a) un atome d'hydrogène H,
- b) un radical hydrocarboné C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturé linéaire ou ramifié ou un radical hydrocarboné insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié ou un radical cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

25

**R3et R4** pouvant former ensemble avec l'oxygène qui les porte et l'atome de phosphore un hétérocycle ayant de 5 à 8 chaînons, éventuellement substitué par une ou plusieurs radicaux alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ;

30

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange.

5

2. Composés selon la revendication précédente, dans lesquels :

**R1**, désigne:

- un atome d'hydrogène H,
- un radical COR<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> désigne un radical hydrocarboné saturé linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

10

**R2** désigne :

- H
- un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

15

**R3, R4** désignent indépendamment

- a) H,
- b) un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> saturé ou insaturé en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

20

25

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

**R1** désigne H,

**R2** désigne :

- H
- un radical méthyle,

30

**R3 et R4** désignent indépendamment

- a) H,
- b) un radical hydrocarboné saturé linéaire C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

35

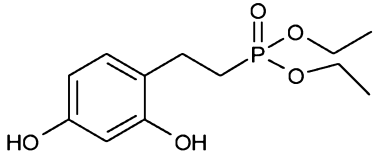
4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que lesdits radicaux hydrocarbonés linéaires saturés ou ramifiés sont choisis parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle, le tertio-butyle, le pentyle, l'hexyle, l'heptyle, le 2-éthylhexyle, l'octyle, le nonyle, le decyle, l'undecyle, le dodécyle, le tridécyle, le tétradécyle, le pentadécyle, l'hexadécyle, l'heptadécyle, l'octadécyle, le nonadécyle et l'eicosyle.

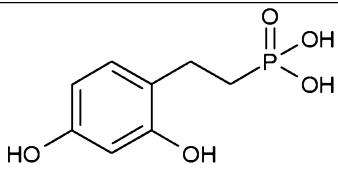
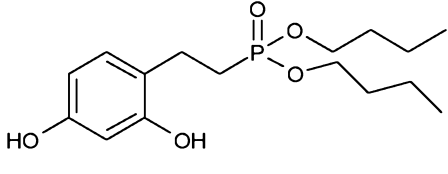
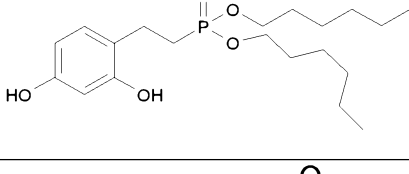
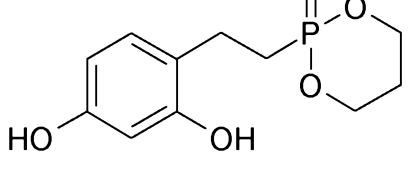
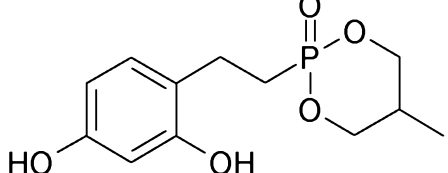
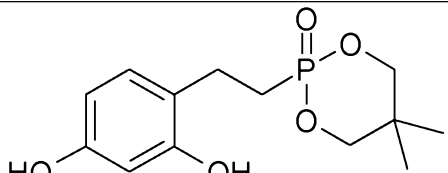
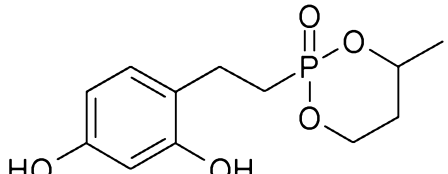
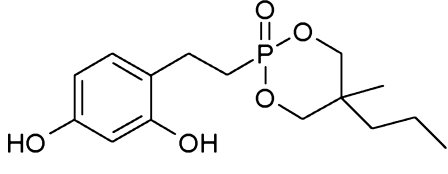
5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que lesdits radicaux hydrocarbonés linéaires saturés ou ramifiés sont choisis parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle, le tertio-butyle, le pentyle, l'hexyle, l'heptyle, le 2-éthylhexyle et l'octyle.

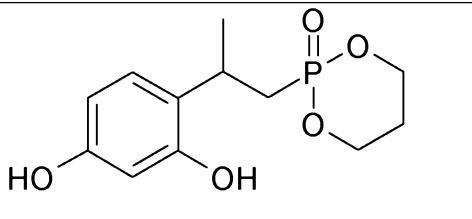
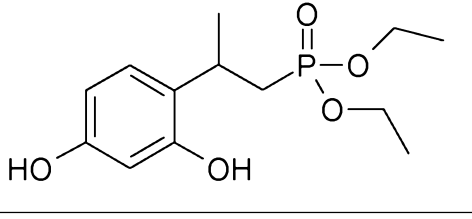
6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que lesdits radicaux hydrocarbonés linéaires saturés ou ramifiés sont choisis parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle, l'hexyle.

7. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le groupe cycloalkyle est choisi parmi le cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle, le cycloheptyle et le cyclooctyle.

8. Composés selon l'une des revendications précédentes, choisis parmi :

N° composé	Structure	Nom chimique
1		diethyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate

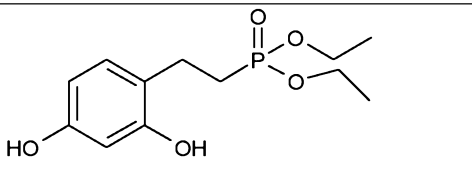
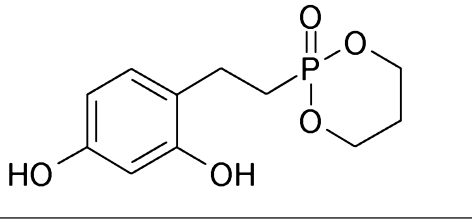
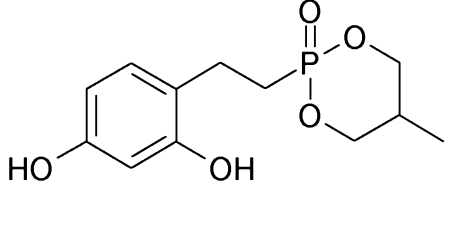
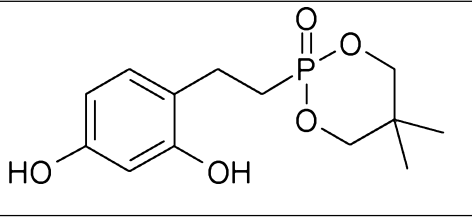
2		[2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonic acid
3		dibutyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate
4		dihexyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate
5		4-[2-(2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
6		4-[2-(5-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
7		4-[2-(5,5-dimethyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
8		4-[2-(4-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
9		4-[2-(5-methyl-2-oxido-5-propyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol

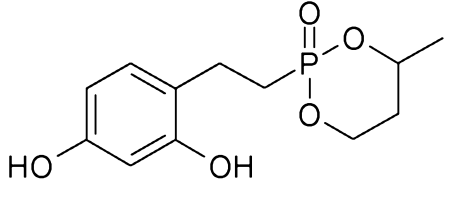
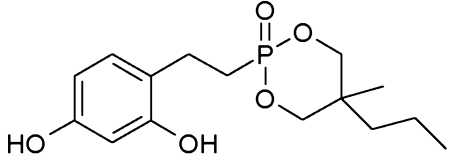
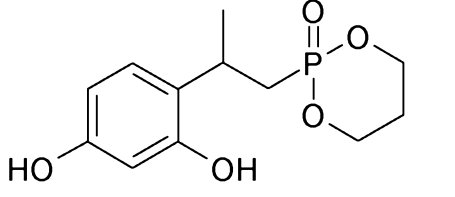
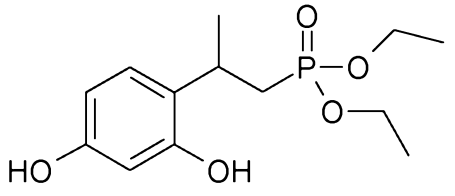
10		4-[1-(2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)propan-2-yl]benzene-1,3-diol
11		diethyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)propyl]phosphonate

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange.

5

9. Composés selon l'une des revendications précédentes, choisis parmi :

N° composé	Structure	Nom chimique
1		diethyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)ethyl]phosphonate
5		4-[2-(2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
6		4-[2-(5-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
7		4-[2-(5,5-dimethyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol

8		4-[2-(4-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
9		4-[2-(5-methyl-2-oxido-5-propyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)ethyl]benzene-1,3-diol
10		4-[1-(2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-2-yl)propan-2-yl]benzene-1,3-diol
11		diethyl [2-(2,4-dihydroxyphenyl)propyl]phosphonate

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques et/ou géométriques, y compris énantiomères et diastéréoisomères, leurs racémiques, seuls ou en mélange.

5

10. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes.

10

11. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le composé (I) est présent en une teneur comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,01 et 10 % en poids, de préférence entre 0,1 à 5 % en poids, préférentiellement de 0,5 à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

15

12. Composition selon l'une des revendications 10 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un adjuvant choisi dans le groupe formé par les solvants organiques, notamment les alcools en C2-C6 ; les huiles, notamment les huiles hydrocarbonées, les huiles siliconées ; les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants ; les actifs cosmétiques, les agents photoprotecteurs organiques ou inorganiques, les polymères, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les céramides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un actif choisi parmi les agents desquamants; les agents apaisants, les agents photoprotecteurs organique ou inorganique, les agents hydratants; les agents dépigmentants; les agents anti-glycation; les inhibiteurs de NO-synthase; les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes; les agents tenseurs; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire; les agents agissant sur la microcirculation; les agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules; et leurs mélanges

20

14. Procédé cosmétique non thérapeutique de dépigmentation, d'éclaircissement et/ou de blanchiment des matières kératiniques, comprenant l'application d'un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou d'une composition le contenant selon d'une composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 13.

15. Procédé selon la revendication précédente, pour dépigmenter, éclaircir et/ou blanchir la peau.

16. Utilisation cosmétique non thérapeutique d'un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comme agent blanchissant,

éclaircissant et/ou dépigmentant des matières kératiniques.

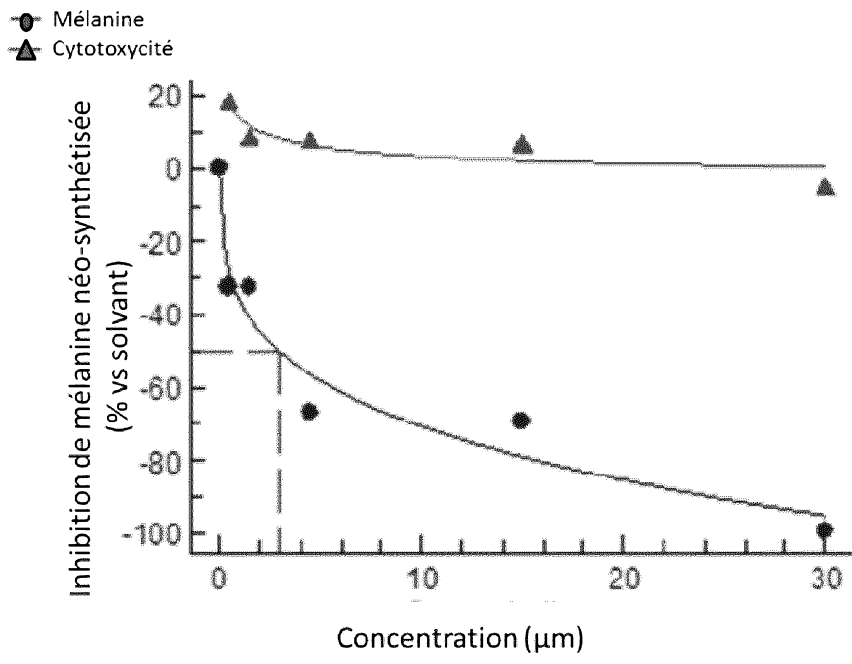


Figure 1

# RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

## CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN  
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

NEANT

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN  
TECHNOLOGIQUE GENERAL**

EP 0 623 339 A1 (OREAL [FR]) 9 novembre 1994 (1994-11-09)

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND  
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT