**DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>(51) Classification internationale des brevets</th>
<th>A1</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>C07D 209/08, A61K 7/13</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>(11) Numéro de publication internationale:</th>
<th>WO 97/03049</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(43) Date de publication internationale:</td>
<td>30 janvier 1997 (30.01.97)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>(21) Numéro de la demande internationale:</th>
<th>PCT/FR96/00996</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(22) Date de dépôt international:</td>
<td>26 juin 1996 (26.06.96)</td>
</tr>
<tr>
<td>(30) Données relatives à la priorité:</td>
<td>95/08566, 13 juillet 1995 (13.07.95)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>FR</td>
</tr>
</tbody>
</table>

| (72) Inveneurs: TERRANOVA, Eric; 60, rue Maurice-Bokanowski, F-92600 Asnières (FR); FADLI, Aziz; 1, place d’Artois, F-93150 Le-Blanc-Mesnil (FR); LA-GRANGE, Alain; 5, rue de Montry, F-77450 Coupvray (FR). |
| (74) Mandataire: ANDRAL, Christophe; L’Oreal / D.P.L., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR). |

<table>
<thead>
<tr>
<th>(81) Etats désignés: BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, PL, RU.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Publiée: Avec rapport de recherche internationale.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Titre:** N-SUBSTITUTED 4-HYDROXYINDOLE DERIVATIVES AND KERATIN FIBRE DYEING COMPOSITIONS CONTAINING SAME

**Titre:** DES DERIVES N-SUBSTITUTES DU 4-HYDROXYINDOLE ET COMPOSITIONS DE TEINTURE DES FIBRES KERATINIQUES LES CONTENANT

**Abstract**

A composition for oxidation dyeing keratin fibres, containing at least one N-substituted 4-hydroxyindole derivative as the coupler and at least one oxidation base, is disclosed. Novel N-substituted 4-hydroxyindole derivatives, a synthesis method therefor, the use thereof as couplers for oxidation dyeing keratin fibres in conjunction with at least one oxidation base, and dyeing methods using said derivatives, are also disclosed.

**Abrégé**

L’invention a pour objet une composition pour la teinture d’oxydation des fibres kératiniques contenant au moins un dérivé N-substitué du 4-hydroxyindole à titre de couplant et au moins une base d’oxydation. L’invention a également pour objet de nouveaux dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole, leur procédé de synthèse, leur utilisation à titre de couplants pour la teinture d’oxydation des fibres kératiniques en association avec au moins une base d’oxydation, ainsi que les procédés de teinture les mettant en œuvre.
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les États parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AT</td>
<td>Arménie</td>
<td>GB</td>
<td>Royaume-Uni</td>
<td>MW</td>
<td>Malawi</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AT</td>
<td>Autriche</td>
<td>GE</td>
<td>Grèce</td>
<td>MX</td>
<td>Mexique</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AU</td>
<td>Australie</td>
<td>GN</td>
<td>Guinée</td>
<td>NE</td>
<td>Niger</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BB</td>
<td>Barbade</td>
<td>GR</td>
<td>Grèce</td>
<td>NL</td>
<td>Pays-Bas</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BE</td>
<td>Belgique</td>
<td>HR</td>
<td>Hongrie</td>
<td>NO</td>
<td>Norvège</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BF</td>
<td>Burkina Faso</td>
<td>IE</td>
<td>Irlande</td>
<td>NZ</td>
<td>Nouvelle-Zélande</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BG</td>
<td>Bulgarie</td>
<td>IT</td>
<td>Italie</td>
<td>PL</td>
<td>Pologne</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BJ</td>
<td>Bénin</td>
<td>JP</td>
<td>Japon</td>
<td>PT</td>
<td>Portugal</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BR</td>
<td>Brésil</td>
<td>KE</td>
<td>Kenya</td>
<td>RO</td>
<td>Roumanie</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BY</td>
<td>Biélorussie</td>
<td>KG</td>
<td>Kirghizistan</td>
<td>RU</td>
<td>Fédération de Russie</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CA</td>
<td>Canada</td>
<td>KF</td>
<td>République populaire démocratique de Corée</td>
<td>SD</td>
<td>Soudan</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CF</td>
<td>République centrafricaine</td>
<td>KR</td>
<td>République de Corée</td>
<td>SE</td>
<td>Suède</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CG</td>
<td>Congo</td>
<td>LZ</td>
<td>Liechtenstein</td>
<td>SG</td>
<td>Singapour</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CH</td>
<td>Suisse</td>
<td>LK</td>
<td>Sri Lanka</td>
<td>SI</td>
<td>Slovénie</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CI</td>
<td>Côte d'Ivoire</td>
<td>LR</td>
<td>Libéria</td>
<td>SK</td>
<td>Slovaquie</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CM</td>
<td>Cameroun</td>
<td>LT</td>
<td>Lithuanie</td>
<td>SN</td>
<td>Sénégal</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CN</td>
<td>Chine</td>
<td>LU</td>
<td>Luxembourg</td>
<td>SZ</td>
<td>Swaziland</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CS</td>
<td>Tchécoslovaquie</td>
<td>LV</td>
<td>Lettonie</td>
<td>TD</td>
<td>Tchad</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CZ</td>
<td>République tchèque</td>
<td>MC</td>
<td>Monaco</td>
<td>TG</td>
<td>Togo</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DE</td>
<td>Allemagne</td>
<td>MG</td>
<td>Madagascar</td>
<td>TJ</td>
<td>Tadjikistan</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DK</td>
<td>Danemark</td>
<td>ML</td>
<td>Mali</td>
<td>TT</td>
<td>Trinidad-et-Tobago</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EE</td>
<td>Estonie</td>
<td>MN</td>
<td>Mongolie</td>
<td>UA</td>
<td>Ukraine</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ES</td>
<td>Espagne</td>
<td>MR</td>
<td>Mauritanie</td>
<td>UG</td>
<td>Ouganda</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FI</td>
<td>Finlande</td>
<td></td>
<td></td>
<td>US</td>
<td>États-Unis d'Amérique</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FR</td>
<td>France</td>
<td></td>
<td></td>
<td>UZ</td>
<td>Ouzbékistan</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GA</td>
<td>Gabon</td>
<td></td>
<td></td>
<td>VN</td>
<td>Viêt Nam</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
DES DERIVES N-SUBSTITUES DU 4-HYDROXY INDOLE ET COMPOSITIONS DE TEINTURE DES FIBRES KERATINIQUES LES CONTENANT

L'invention a pour principal objet une composition pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux contenant, à titre de coupleur, au moins un dérivé N-substitué du 4-hydroxy indole, et au moins une base d'oxydation.

Il est connu de teindre les fibres kératiniques et en particulier les cheveux humains avec des compositions tinctoriales contenant des précurseurs de colorant d'oxydation, en particulier des ortho ou paraphénylénediamines, des ortho ou paraaminophénoles, des composés hétérocycliques, appelés généralement bases d'oxydation. Les précurseurs de colorants d'oxydation, ou bases d'oxydation, sont des composés incolores ou faiblement colorés qui, associés à des produits oxydants, peuvent donner naissance par un processus de condensation oxydative à des composés colorés et colorants.

On sait également que l'on peut faire varier les nuances obtenues avec ces bases d'oxydation en les associant à des coupleurs ou modificateurs de coloration, ces derniers étant choisis notamment parmi les métadiamines aromatiques, les méthaminophénoles, les métadiphénolos et certains composés hétérocycliques tels que des composés indoliques.

La variété des molécules mises en jeu au niveau des bases d'oxydation et des coupleurs, permet l'obtention d'une riche palette de couleurs.

La coloration dite "permanente" obtenue grâce à ces colorants d'oxydation, doit par ailleurs satisfaire un certain nombre d'exigences. Ainsi, elle doit être sans inconvénient sur le plan toxicologique, elle doit permettre d'obtenir des nuances dans l'intensité souhaitée et présenter une bonne tenue face aux agents
extérieurs (lumière, intempéries, lavage, ondulation permanente, transpiration, frottements).

Les colorants doivent également permettre de couvrir les cheveux blancs, et être enfin les moins sélectifs possible, c'est à dire permettre d'obtenir des écarts de coloration les plus faibles possible tout au long d'une même fibre kératique, qui peut être en effet différemment sensibilitisée (i.e. abîmée) entre sa pointe et sa racine.

Il a déjà été proposé, notamment dans la demande de brevet européen EP-A-428 441, des compositions pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques renfermant, à titre de coupleurs, au moins un dérivé de 4-hydroxy indole pouvant être N-substitué par un radical alkyle en C₁-C₄. De telles compositions permettent d'atteindre des gammes variées de nuances mais elles ne sont cependant pas entièrement satisfaisantes notamment du point de vue de la tenue des colorations obtenues vis à vis des diverses agressions que peuvent subir les cheveux et en particulier vis à vis de la lumière.

Or, la demanderesse vient maintenant de découvrir qu'il est possible d'obtenir de nouvelles teintures puissantes, peu sélectives et particulièrement résistantes, capables d'engendrer des colorations intenses dans des nuances variées, en utilisant des dérivés particuliers du 4-hydroxyindole, à savoir des dérivés convenablement N-substitués. Ces composés (pour partie nouveaux en soi) sont de plus aisément synthétisables.

Cette découverte est à la base de la présente invention.

L'invention a donc pour objet une composition pour la teinture des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un milieu approprié pour la teinture :

- à titre de coupleur, au moins un dérivé N-substitué du 4-hydroxy indole de formule (I), et/ou au moins l'un de ses sels d'addition avec un acide:
dans laquelle :

- $R_1$ représente un radical monohydroxyalkyle en $C_1-C_4$ ; polyhydroxyalkyle en $C_2-C_4$ ; alcoxy($C_1-C_4$)alkyle en $C_1-C_4$ ; hydroxyalcoxy($C_1-C_4$)alkyle en $C_1-C_4$ ; aminoalkyle en $C_1-C_4$ ; aminoalkyle en $C_1-C_4$ dont l'amine est mono ou disubstituée par un groupement alkyle en $C_1-C_4$, par un groupement acétyle, par un groupement monohydroxyalkyle en $C_1-C_4$ ou par un groupement polyhydroxyalkyle en $C_2-C_4$ ; alkyle($C_1-C_4$)thioalkyle en $C_1-C_4$ ; monohydroxyalkyl($C_1-C_4$)thioalkyle en $C_1-C_4$ ; polyhydroxyalkyl($C_2-C_4$)thioalkyle en $C_1-C_4$ ; carboxyalkyle en $C_1-C_4$ ; alcoxy($C_1-C_4$)carbonylalkyle en $C_1-C_4$ ; acétylaminoalkyle en $C_1-C_4$ ; cyanoalkyle en $C_1-C_4$ ; trifluoroalkyle en $C_1-C_4$ ; halogénoalkyle en $C_1-C_4$ ; phosphoalkyle en $C_1-C_4$ ou sulfoalkyle en $C_1-C_4$ ;

- $R_2$ et $R_3$, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en $C_1-C_4$ ; carboxyle ; alcoxy($C_1-C_4$)carbonyl ou formyle ;

- $R_4$ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en $C_1-C_4$ ; alcoxy en $C_1-C_4$ ; acétylamino ; monohydroxyalkyle en $C_1-C_5$ ; polyhydroxyalkyle en $C_2-C_4$ ; alcoxy($C_1-C_4$)alkyle en $C_1-C_4$ ; thiophène ; furane ; phényle ; aralkyle en $C_1-C_4$ ; phényle ou aralkyle en $C_1-C_4$ substitué par un atome d'halogène, un alkyle en $C_1-C_4$, un trifluorométhyle, un alcoxy en $C_1-C_4$, un amino ou par un amino mono- ou disubstitué par un radical alkyle en $C_1-C_4$ ; alkyl($C_1-C_4$)aminoalkyle en $C_1-C_4$ ;

- et au moins une base d'oxydation.

Dans la formule (I) ci-dessus, les groupements alkyle et alcoxy peuvent être linéaires ou ramifiés et parmi les atomes d'halogène, on peut citer le chlore, le brome, l'iode et le fluor.
Les coupleurs de formule (I) conformes à l’invention se démarquent des produits connus du documents EP-A-428 441 précité, essentiellement par la nature du substituant R₁ en position 1-N.

Les colorations obtenues avec la composition de teinture conforme à l’invention, sont de nuances variées, puissantes, peu sélectives et présentent d’excellentes propriétés de résistance à la fois vis à vis des agents atmosphériques tels que la lumière et les intempéries et vis à vis de la transpiration et des différents traitements que peuvent subir les cheveux (shampooings, déformations permanentes). Ces propriétés sont particulièrement remarquables vis à vis de la lumière.

Parmi les dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I), utilisables à titre de coupleurs dans les compositions conformes à l’invention, on peut notamment citer :

- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-((β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxypropyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-((β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxyéthyl) 6-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxypropyl) 6-méthyl indole,
- le 1-N-((β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 6-méthyl indole,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxyéthyl) indole,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxypropyl) indole,
- le 5-benzyl 1-N-((β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxyéthyl) 5-β-hydroxyéthyl indole,
- le 4-hydroxy 5-β-hydroxyéthyl 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-((β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-β-hydroxyéthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-((β-hydroxyéthyl) 5-β,γ-dihydroxypropyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 5-β,γ-dihydroxypropyl indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-β,γ-dihydroxypropyl indole,
- le 1-N-(γ-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,
- le 1-N-éthylaminoéthyl 4-hydroxy indole

et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi ces dérivés N-substitués du 4-hydroxy indole, on préfère plus particulièrement :
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-(γ-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,

et leur sels d'addition avec un acide.

Les sels d'addition avec un acide des composés de formule (I) utilisables à titre de coupleurs dans les compositions de teinture conformes à l'invention sont notamment choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates et les tartrates.

Le ou les dérivés N-substitués du 4-hydroxy indole de formule (I) représentent de préférence de 0,0005 à 12 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale, et encore plus préférentiellement de 0,005 à 6 % en poids environ de ce poids.

La nature de la ou des bases d'oxydation pouvant être utilisées dans la composition tinctoriale selon l'invention n'est pas critique. Cette ou ces bases d'oxydation sont de préférence choisies parmi les paraphényldiènedamines, les bis-phénylalkylénedamines, les para-aminophénols, les ortho-aminophénols, les bases hétérocycliques, et leurs sels d'addition avec un acide.
Parmi les paraphénylènediamines utilisables à titre de bases d'oxydation dans la composition tinctoriale selon l'invention, on peut notamment citer les composés répondant à la formule (II) suivante, et leurs sels d'addition avec un acide :

\[
\begin{array}{c}
\text{R}_5 \\
\text{R}_6 \\
\text{R}_7 \\
\end{array}
\]

Dans laquelle :
\( \text{R}_5 \) représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C\(_1\)-C\(_4\), monohydroxyalkyle en C\(_1\)-C\(_4\), polyhydroxyalkyle en C\(_2\)-C\(_4\) ou alcoxy(C\(_1\)-C\(_4\))alkyle(C\(_1\)-C\(_4\)),
\( \text{R}_6 \) représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C\(_1\)-C\(_4\), monohydroxyalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ou polyhydroxyalkyle en C\(_2\)-C\(_4\),
\( \text{R}_7 \) représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène tel qu'un atome de chlore, un radical alkyle en C\(_1\)-C\(_4\), sulfo, carboxy, monohydroxyalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ou hydroxyalcoxy en C\(_1\)-C\(_4\),
\( \text{R}_8 \) représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C\(_1\)-C\(_4\).

Dans la formule (II) ci-dessus, et lorsque \( \text{R}_7 \) est différent d'un atome d'hydrogène, alors \( \text{R}_5 \) et \( \text{R}_8 \) représentent de préférence un atome d'hydrogène et \( \text{R}_7 \) est de préférence identique à \( \text{R}_8 \), et lorsque \( \text{R}_7 \) représente un atome d'halogène, alors \( \text{R}_5 \), \( \text{R}_6 \) et \( \text{R}_8 \) représentent de préférence un atome d'hydrogène.

Parmi les paraphénylènediamines de formule (II) ci-dessus, on peut plus particulièrement citer la paraphénylènediamine, la paratoluylènediamine, la 2-isopropyl paraphénylènediamine, la 2-\( \beta \)-hydroxyéthyl paraphénylènediamine, la 2-\( \beta \)-hydroxyéthoxy paraphénylènediamine, la 2,6-diméthyl paraphénylènediamine, la 2,6-diéthyl paraphénylènediamine, la 2,3-diméthyl paraphénylènediamine, la N,N-bis-(\( \beta \)-hydroxyéthyl) paraphénylènediamine, le 4-amino 1-(\( \beta \)-méthoxyéthyl)amino benzène, la 2-chloro paraphénylènediamine, et leurs sels d'addition avec un acide.
Parmi les bis-phénylalkylénediamines utilisables à titre de bases d’oxydation dans la composition tinctoriale selon l’invention, on peut notamment citer les composés répondant à la formule (III) suivante, et leurs sels d’addition avec un acide :

![Diagramme de la formule (III)](image)

dans laquelle :

Q₁ et Q₂, identiques ou différents, représentent un radical hydroxyle ou NHR₁₂ dans lequel R₁₂ représente un atome d’hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄.

R₉ représente un atome d’hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄, monohydroxyalkyle en C₁-C₄, polyhydroxyalkyle en C₂-C₄ ou aminoalkyle en C₁-C₄ dont le reste amino peut être substitué.

R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d’hydrogène ou d’halogène ou un radical alkyle en C₁-C₄.

W représente un radical pris dans le groupe constitué par les radicaux suivants :

\[ -(\text{CH}_2)_n^- ; -(\text{CH}_2)_m^-\text{O}-(\text{CH}_2)_m^- ; -(\text{CH}_2)_m^-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_m^- \text{ et} \]

\[ -(\text{CH}_2)_m^-\text{N}-(\text{CH}_2)_m^- ; \]

\[ \text{CH}_3 \]

dans lesquels n est un nombre entier compris entre 0 et 8 inclusivement et m est un nombre entier compris entre 0 et 4 inclusivement.

Parmi les bis-phénylalkylénediamines de formules (III) ci-dessus, on peut plus particulièrement citer le N,N'-bis-(β-hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) 1,3-diamino 2-propanol, la N,N'-bis-(β-hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) éthylénediamine, la N,N'-bis-(4-aminophényle) tétraméthylénediamine, la N,N'-bis-(β-hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4-aminophényle) tétraméthylénediamine, la N,N'-bis-(4-méthylaminophényle) tétraméthylénediamine, la N,N'-bis-(éthyl) N,N'-bis-(4'-amino, 3'-méthylphényl) éthylénediamine, et leurs sels d’addition avec un acide.
Parmi ces bis-phénylalkylènediamines de formule (III), le N,N'-bis-(β-hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) 1,3-diamino propanol ou l'un de ses sels d'addition avec un acide sont particulièrement préférés.

Parmi les para-aminophénols utilisables à titre de bases d'oxydation dans la composition tinctoriale selon l'invention, on peut notamment citer les composés répondant à la formule (IV) suivante, et leurs sels d'addition avec un acide :

\[
\begin{align*}
\text{OH} \\
\text{R}_{12} \\
\text{NH}_2
\end{align*}
\]

(IV)

dans laquelle :
R\(_{12}\) représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C\(_{1-4}\), monohydroxyalkyle en C\(_{1-4}\), alcoxy(C\(_{1-4}\))alkyle(C\(_{1-4}\)) ou aminoalkyle en C\(_{1-4}\),
R\(_{14}\) représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un radical alkyle en C\(_{1-4}\),
monohydroxyalkyle en C\(_{1-4}\), polyhydroxyalkyle en C\(_{2-4}\), aminoalkyle en C\(_{1-4}\),
cyanoalkyle en C\(_{1-4}\) ou alcoxy(C\(_{1-4}\))alkyle(C\(_{1-4}\)),
etant entendu qu'au moins un des radicaux R\(_{12}\) ou R\(_{14}\) représente un atome d'hydrogène.

Parmi les para-aminophénols de formule (IV) ci-dessus, on peut plus particulièrement citer le para-aminophénol, le 4-amino 3-méthyl phénol, le 4-amino 3-fluoro phénol, le 4-amino 3-hydroxyméthyl phénol, le 4-amino 2-méthyl phénol, le 4-amino 2-hydroxyméthyl phénol, le 4-amino 2-méthoxyméthyl phénol, le 4-amino 2-aminométhyl phénol, le 4-amino 2-(β-hydroxyéthyl aminométhyl) phénol, et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi les ortho-aminophénols utilisables à titre de bases d'oxydation dans la composition tinctoriale selon l'invention, on peut notamment citer le 2-amino phénol, le 2-amino 1-hydroxy 5-méthyl benzène, le 2-amino 1-hydroxy 6-méthyl benzène, le 5-acétamido 2-amino phénol, et leurs sels d'addition avec un acide.
Parmi les bases hétérocycliques utilisables à titre de bases d'oxydation dans la composition tinctoriale selon l'invention, on peut notamment citer les dérivés pyridiniques, les dérivés pyrimidiniques, les dérivés pyrazoliques, et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi les dérivés pyridiniques, on peut plus particulièrement citer les composés décrits par exemple dans les brevets GB 1 026 978 et GB 1 153 196, comme la 2,5-diaminopyridine, et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi dérivés pyrimidiniques, on peut plus particulièrement citer les composés décrits par exemple dans les brevets allemand DE 2 359 399 ou japonais JP 88-169 571 et JP 91-333 495, comme la 2,4,5,6-tétra-aminopyrimidine, la 4-hydroxy 2,5,6-triaminopyrimidine, et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi les dérivés pyrazoliques, on peut plus particulièrement citer les composés décrits dans les brevets DE 3 843 892, DE 4 133 957 et demandes de brevet WO 94/08969 et WO 94/08970 comme le 4,5-diamino 1-méthyl pyrazole, le 3,4-diamino pyrazole, et leurs sels d'addition avec un acide.

Selon l'invention, la ou les bases d'oxydation représentent de préférence de 0,0005 à 12 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale, et encore plus préférentiellement de 0,005 à 6 % en poids environ de ce poids.

La composition tinctoriale selon l'invention peut également renfermer un ou plusieurs coupleurs additionnels différents des dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I) et/ou un ou plusieurs colorants directs de façon à faire varier ou enrichir en reflets les nuances obtenues avec les bases d'oxydation.

Les coupleurs additionnels utilisables dans la composition selon l'invention peuvent être choisis parmi les coupleurs utilisés de façon classique en teinture d'oxydation et parmi lesquels on peut notamment citer les métaphénylènediamines, les méta-aminophénoles, les métadiphénoles et les coupleurs hétérocycliques tels que par exemple les dérivés indoliques, les dérivés indoliniques, et leurs sels d'addition avec un acide.
Ces coupleurs peuvent notamment être choisis parmi le 2-méthyl 5-amino phénol, le 5-N-(β-hydroxyéthyl)amino 2-méthyl phénol, le 3-amino phénol, le 1,3-dihydroxy benzène, le 1,3-dihydroxy 2-méthyl benzène, le 4-chloro 1,3-dihydroxy benzène, le 2,4-diamino 1-(β-hydroxyéthylxylo) benzène, le 2-amino 4-(β-hydroxyéthlamino) 1-méthoxy benzène, le 1,3-diamino benzène, le 1,3-bis-(2,4-diaminophénynoxy) propane, le sésamol, l’α-naphtol, le 6-hydroxy indole, le 4-hydroxy indole, le 4-hydroxy N-méthyl indole, la 6-hydroxy indoline, et leurs sels d’addition avec un acide.

Lorsqu’ils sont présents ces coupleurs additionnels représentent de préférence de 0,0005 à 5 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale, et encore plus préférentiellement de 0,005 à 3 % en poids environ de ce poids.

Les sels d’addition avec un acide de la ou des bases d’oxydation et/ou des coupleurs additionnels utilisables dans la composition tinctoriale de l’invention sont notamment choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates et les tartrates, les lactates et les acétates.

Le milieu approprié pour la teinture (ou support) est généralement constitué par de l’eau ou par un mélange d’eau et d’au moins un solvant organique pour solubiliser les composés qui ne seraient pas suffisamment solubles dans l’eau. A titre de solvant organique, on peut par exemple citer les alcanols inférieurs en C₁-C₄, tels que l’éthanol et l’isopropanol ; le glycérol ; les glycols et éthers de glycols comme le 2-butoxyéthanol, le propylène glycol, le monométhyléther de propylène glycol, le monoéthyléther et le monométhyléther du diéthylène glycol, ainsi que les alcols aromatiques comme l’alcool benzylque ou le phényoxéthanol, les produits analogues et leurs mélanges.

Les solvants peuvent être présents dans des proportions de préférence comprises entre 1 et 40 % en poids environ par rapport au poids total de la composition tinctoriale, et encore plus préférentiellement entre 5 et 30 % en poids environ.
Le pH de la composition tinctoriale conforme à l'invention est généralement compris entre 3 et 12. Il peut être ajusté à la valeur désirée au moyen d'agents acidifiants ou alcalinisants habituellement utilisés en teinture des fibres kératiniques.

Parmi les agents acidifiants, on peut citer, à titre d'exemple, les acides minéraux ou organiques comme l'acide chlorhydrique, l'acide orthophosphorique, les acides carboxyliques comme l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide lactique, les acides sulfoniques.

Parmi les agents alcalinisants on peut citer, à titre d'exemple, l'ammoniaque, les carbonates alcalins, les alcanolamines telles que les mono-, di- et triéthanolamines ainsi que leurs dérivés, les hydroxydes de sodium ou de potassium et les composés de formule (V) suivante :

\[
\begin{align*}
\text{N} & - \text{R} - \text{N}^+ \\
\text{R} & \text{R}^+ \text{N} - \text{R} & \text{N}^+ \\
\text{R} & \text{R}^+ \text{N} - \text{R} & \text{N}^+ \\
\end{align*}
\]

(V)

dans laquelle R est un reste propylène éventuellement substitué par un groupement hydroxyle ou un radical alkyle en C₄-C₄ ; R₁₅, R₁₆, R₁₇ et R₁₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₄-C₄ ou hydroxyalkyle en C₄-C₄.

La composition tinctoriale selon l'invention peut également renfermer divers adjuvants utilisés classiquement dans les compositions pour la teinture des cheveux, tels que des agents tensio-actifs anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, zwittrioniques ou leurs mélanges, des polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, zwittrioniques ou leurs mélanges, des agents épaississants minéraux ou organiques, des agents antioxydants, des agents de pénétration, des agents séquestrants, des parfums, des tampons, des agents dispersants, des agents de conditionnement tels que par exemple des silicones, des agents filmogènes, des agents conservateurs, des agents opacifiants.
Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés complémentaires mentionnés ci-avant, de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition tinctoriale selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

La composition tinctoriale selon l'invention peut se présenter sous des formes diverses, telles que sous forme de liquides, de crèmes, de gels, ou sous toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres kératiniques, et notamment des cheveux humains.

L'invention a également pour objet l'utilisation des dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I) ci-dessus, à titre de coupleur, en association avec au moins une base d'oxydation pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques et particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux.

Un autre objet de l'invention est un procédé de teinture d'oxydation des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux mettant en oeuvre la composition tinctoriale telle que définie précédemment.

Selon ce procédé, on applique sur les fibres au moins une composition tinctoriale telle que définie précédemment, la couleur étant révélée à pH acide, neutre ou alcalin à l'aide d'un agent oxydant qui est ajouté juste au moment de l'emploi à la composition tinctoriale ou qui est présent dans une composition oxydante appliquée simultanément ou séquentiellement de façon séparée.

Selon une forme de mise en oeuvre particulièrement préférée du procédé de teinture selon l'invention, on mélange, au moment de l'emploi, la composition tinctoriale décrite ci-dessus avec une composition oxydante contenant, dans un milieu approprié pour la teinture, au moins un agent oxydant présent en une quantité suffisante pour développer une coloration. Le mélange obtenu est ensuite appliqué sur les fibres kératiniques et on laisse poser pendant 3 à 50
minutes environ, de préférence 5 à 30 minutes environ, après quoi on rince, on lave au shampooing, on rince à nouveau et on sèche.

L’agent oxydant présent dans la composition oxydante telle que définie ci-dessus peut être choisi parmi les agents oxydants classiquement utilisés pour la teinture d’oxydation des fibres kératiniques, et parmi lesquels on peut citer le peroxide d’hydrogène, le peroxyde d’urée, les bromates de métaux alcalins, les persels tels que les perborates et persulfates. Le peroxyde d’hydrogène est particulièrement préféré.

Le pH de la composition oxydante renfermant l’agent oxydant tel que défini ci-dessus est tel qu’après mélange avec la composition tinctoriale, le pH de la composition résultante appliquée sur les fibres kératiniques varie de préférence entre 3 et 12 environ et encore plus préférentiellement entre 5 et 11. Il est ajusté à la valeur désirée au moyen d’agents acidifiants ou alcalinisants habituellement utilisés en teinture des fibres kératiniques et tels que définis précédemment.

La composition oxydante telle que définie ci-dessus peut également renfermer divers adjuvants utilisés classiquement dans les compositions pour la teinture des cheveux et tels que définis précédemment.

La composition qui est finalement appliquée sur les fibres kératiniques peut se présenter sous des formes diverses, telles que sous forme de liquides, de crèmes, de gels, ou sous toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres kératiniques, et notamment des cheveux humains.

Un autre objet de l’invention est un dispositif à plusieurs compartiments ou "kit" de teinture ou tout autre système de conditionnement à plusieurs compartiments dont un premier compartiment renferme la composition tinctoriale telle que définie ci-dessus et un second compartiment renferme la composition oxydante telle que définie ci-dessus. Ces dispositifs peuvent être équipés d’un moyen permettant de délivrer sur les cheveux le mélange souhaité, tel que les dispositifs décrits dans le brevet FR-2 586 913 au nom de la demanderesse.
Certains composés de formule (I), utilisés à titre de coupleurs dans le cadre de la présente invention, sont nouveaux et, à ce titre, constituent un autre objet de l’invention.

Ces nouveaux dérivés N-substitués du 4-hydroxy indole et leurs sels d’addition avec un acide répondent à la formule (I') suivante :

![Diagramme](image)

dans laquelle :
- $R_1$ représente un radical monohydroxyalkyle en $C_{1-4}$ ; polyhydroxyalkyle en $C_{2-4}$ ; alcoxy($C_{1-4}$)alkyle en $C_{1-4}$ ; hydroxylalcoxy($C_{1-4}$)alkyle en $C_{1-4}$ ; aminoalkyle en $C_{1-4}$ ; aminoalkyle en $C_{1-4}$ dont l’amine est mono ou disubstituée par un groupement alkyle en $C_{1-4}$, par un groupement acétylpropyle, par un groupement monohydroxyalkyle en $C_{1-4}$ ou par un groupement polyhydroxyalkyle en $C_{2-4}$ ; alkylen($C_{1-4}$)thiaalkyle en $C_{1-4}$, monohydroxyalkyl($C_{1-4}$)thiaalkyle en $C_{1-4}$ ; polyhydroxyalkyl($C_{2-4}$)thiaalkyle en $C_{1-4}$ ; carboxyalkyl en $C_{1-4}$ ; alcoxy($C_{1-4}$)carbonylalkyle en $C_{1-4}$, acétylaminoalkyle en $C_{1-4}$ ; cyanoalkyle en $C_{1-4}$ ; trifluoroalkyle en $C_{1-4}$ ; halogénoalkyle en $C_{1-4}$ ; phosphoalkyle en $C_{1-4}$ ou sulfoalkyle en $C_{1-4}$ ;
- $R_2$ et $R_3$, identiques ou différents, représentent un atome d’hydrogène ou d’halogène ; un radical alkyle en $C_{1-4}$ ; carboxyle ; alcoxy($C_{1-4}$)carbonylalkyle ou formyle ;
- $R_4$ représente un atome d’hydrogène ou d’halogène ; un radical alkyle en $C_{1-4}$ ; alcoxy en $C_{1-4}$ ; acétylamino ; monohydroxyalkyle en $C_{1-5}$ ; polyhydroxyalkyle en $C_{2-4}$ ; alcoxy($C_{1-4}$)alkyle en $C_{1-4}$ ; thiophène ; furane ; phényl ; aralkyle en $C_{1-4}$ ; phényl ou aralkyle en $C_{1-4}$ substitué par un atome d’halogène, un alkyle en $C_{1-4}$, un trifluorométhyle, un alcoxy en $C_{1-4}$, un amino ou par un amino
mono- ou disubstitué par un radical alkyle en C1-C4 ; alkyl(C1-C4)aminoalkyle en C1-C4 ou dialkyl(C1-C4)aminoalkyle en C1-C4 ;
étant entendu que :
- lorsque R2 et R4 représentent simultanément un atome d'hydrogène, et que R1 représente un groupement méthoxyméthyle ou (γ-chloro,β-hydroxypropyle), alors R3 ne peut représenter un radical formyle,
- et lorsque que R2, R3 et R4 représentent simultanément un atome d'hydrogène, alors R1 ne peut représenter un radical diméthylaminoéthyle.

Parmi les nouveaux dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I'), on peut notamment citer :
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 5-méthyl indoile,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-méthyl indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 6-méthyl indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 6-méthyl indoile,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 6-méthyl indoile,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indoile,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indoile,
- le 5-benzyl 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-β-hydroxyéthyl indoile,
- le 4-hydroxy 5-β-hydroxyéthyl 1-N-(β-hydroxypropyl) indoile,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-β-hydroxyéthyl indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-β,γ-dihydroxypropyl indoile,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 5-β,γ-dihydroxypropyl indoile,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-β,γ-dihydroxypropyl indoile,
- le 1-N-(γ-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indoile,
- le 1-N-éthylaminoéthyl 4-hydroxy indoile
et leurs seuls d'addition avec un acide.
Parmi ces nouveaux dérivés N-substitués du 4-hydroxy indole de formule (I'), on préfère plus particulièrement :
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-(γ-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,

et leurs sels d'addition avec un acide.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation (procédé principal) des composés de formule (I'), répondant au schéma de synthèse suivant :

![Schéma de synthèse](image)

consistant à faire réagir, dans une première étape, un 4-oxo 4,5,6,7-tetrahydro benzofurane de formule (VI), dans laquelle les radicaux R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I') définie ci-dessus, avec une amine substituée de formule (VII), dans laquelle le radical R₁ a la même signification que dans la formule (I') définie ci-dessus, dans un milieu solvant dont la température est comprise de préférence entre 80 et 160°C, pour conduire à un dérivé 4-oxo 4,5,6,7-tetrahydroindolique de formule (VIII), dans laquelle les radicaux R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I') définie ci-dessus, puis dans une deuxième étape, à aromatiser le composé de formule (VIII) par déshydrogénation catalytique en milieu solvant, à une température généralement comprise entre 150 et 220°C et de préférence comprise entre 160 et 170°C, pour conduire à un composé de formule (I') telle que définie précédemment.
Parmi les solvants utilisés lors de la première étape, on peut plus particulièrement citer les alcools inférieurs tels que l'éthanol, le n-propanol, le 1-butanol, le 2-butanol, le 2-méthyl 1-butanol, le 3-méthyl 1-butanol, le 2-méthyl 1-propanol, le n-pentanol, le 2-pentanol, le 3-méthyl 3-pentanol, le 4-méthyl 2-pentanol ou encore le 2-éthyl 1-butanol.

Selon le procédé de l'invention, on peut employer tout catalyseur de déshydrogénation approprié, par exemple un métal choisi dans le groupe constitué par le manganèse, le platine, le palladium, le rhodium, le nickel et le ruthénium, leurs oxydes, et les combinaisons de ces substances.

Les catalyseurs de déshydrogénation préférés sont le palladium ou le platine. De façon connue, le catalyseur peut être déposé sur un support inerte. Parmi ces supports inertes, on peut citer par exemple le charbon de bois neutre, le charbon neutre, l'alumine neutre, les zéolithes, les argiles, etc. On utilise de préférence du charbon neutre.

Les catalyseurs de déshydrogénation sont en général présents en une quantité comprise entre 0,2 et 5 % en poids d'équivalent métal par rapport au poids du composé de formule (VIII) à faire réagir.

Les solvants utilisés lors de la deuxième étape sont de préférence choisis parmi les solvants dont le point d'ébullition est supérieur à 150°C, tel que par exemple le diglyme dont le point d'ébullition (P.E.) est d'environ 162°C et le diisobutyrlcétone (P.E. d'environ 169°C).

Selon une première variante de ce procédé principal, et lorsque dans la formule (VI) le radical R₄ est un atome d'hydrogène, alors on peut introduire un radical R₄', en position 5, différent d'un atome d'hydrogène sur les composés de formule (VIII), par réaction d'aldolisation en milieu basique. Cette première variante répond au schéma de synthèse suivant:
consistant à faire réagir un composé de formule (VIII) et un aldéhyde de formule (IX) dans laquelle le radical R'₄ représente un radical alkyle en C₁⁻C₃, monohydroxyalkyle en C₁⁻C₄, polyhydroxyalkyle en C₂⁻C₃, alcoxyalkyle en C₁⁻C₃, alkyl(C₁⁻C₄)aminoalkyle en C₁⁻C₃ ou dialkyl(C₁⁻C₄)aminoalkyle en C₁⁻C₃, en milieu basique, pour obtenir un composé de formule (VIII') dans lesquels le radical R'₄ a la même signification que dans la formule (IX), qui est ensuite isomérisé en milieu acide selon les conditions classiques d'isomérisation, pour conduire à un composé de formule (I'') dans laquelle les radicaux R₁, R₂ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I'), et le radical R'₄ a la même signification que dans la formule (IX).


Selon une deuxième variante de ce procédé principal, on peut également fonctionnaliser la partie benzénique des composés de formule (I') obtenus à partir d'un composé de formule (VIII) dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène pour introduire un radical R₄ différent d'un atome d'hydrogène. Cette seconde variante répond au schéma de synthèse suivant :

Cette seconde variante permet notamment d'introduire :

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)
- soit un substituant $R_4$ de type dialkyl(C$_1$-C$_4$)aminométhyl, en position 5, par une réaction de MANNICH telle que décrite par exemple dans l'article de F. TROXLER & al., Helv. Chim. Acta, 51, (6), 1968 ;

- soit un substituant $R_4$ de type acétylamino par une réaction de nitration suivie d'une réaction de réduction et d'une acétylation, par les méthodes classiques bien connues de l'homme du métier ;

- soit encore un substituant $R_4$ de type halogéné, par une réaction classique d'halogénation, lorsque les radicaux $R_2$ et $R_3$ sont tous deux différents d'un atome d'hydrogène.

Cette énumération n'est bien sûr pas limitative du type de groupements $R_4$ pouvant être introduits directement sur les composés de formule (I').

L'invention a enfin pour objet certains composés intermédiaires de formule (VIII), nouveaux en soi, répondant à la formule (VIII'') suivante :

\[
\text{(VIII'')}
\]

dans laquelle les radicaux $R_1$, $R_2$, $R_3$ et $R_4$ ont les mêmes significations que celles indiquées pour la formule (I), étant entendu que :

- lorsque $R_2$ représente un radical méthyle, que $R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un radical éthyle et que $R_4$ représente un atome d'hydrogène, alors $R_1$ est différent d'un radical hydroxyméthyle ;

- lorsque $R_2$ et $R_4$ représentent simultanément un atome d'hydrogène et que $R_3$ représente un radical méthyle, alors $R_1$ est différent d'un radical hydroxyméthyle ;

- et lorsque $R_2$, $R_3$ et $R_4$ représentent simultanément un atome d'hydrogène, alors $R_1$ est différent d'un radical β-chloroéthyle.
Ces composés de formule (VIII") peuvent être utilisés comme composés intermédiaires pour la synthèse des dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I).

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant en limiter la portée.
EXEMPLES DE PREPARATION

EXEMPLE DE PREPARATION 1 : Synthèse du 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole

\[
\begin{align*}
&\text{OH} \\
&\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}
\end{align*}
\]

a) Préparation du 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole

A une solution de 136 g de 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro benzofurane dans 250 cm³ d’éthanol, on a ajouté 80 g d’éthanolamine. La solution a été portée à 130°C pendant 6 heures. Après avoir laissé le mélange réactionnel revenir à température ambiante sous agitation, celui-ci a été coulé sur un mélange de 800 cm³ d’éther isopropylique et de 200 cm³ d’éther de pétrole. Un produit a cristallisé sous agitation, puis a été essoré, lavé à l’éther de pétrole et séché sous vide sur pentaétoxyde de phosphore. On a recueilli 160 g du produit attendu qu’on a recristallisé dans 240 cm³ d’isopropanol. On a obtenu 150 g du produit attendu dont le point de fusion était compris entre 96 et 97°C.

b) Préparation du 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole

A une solution de 25 g de 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole, obtenu à l’étape précédente, dans 300 cm³ de diglyme, on a ajouté 15 g de palladium sur charbon à 5 % en poids et contenant 50 % d’eau. La température du mélange a été potée et maintenue à 162°C pendant 10 heures. On a ensuite laissé revenir le mélange à une température de 40°C, puis le catalyseur a été filtré. Les solvants ont ensuite été éliminés sous vide jusqu’à obtention de 21,4 g de produit brut qui ont été repris par un mélange de 30 cm³ de dichlorométhane et de 200 cm³ d’éther de pétrole. Les cristaux obtenus ont été essorés, lavés à l’éther de pétrole puis séchés sous vide sur pentaétoxyde de phosphore. On a
obtenu 11 g de 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole dont l'analyse élémentaire calculée pour C₁₀H₁₁NO₂ était :

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>C</th>
<th>H</th>
<th>N</th>
<th>O</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Calculé</td>
<td>67,78</td>
<td>6,26</td>
<td>7,90</td>
<td>18,06</td>
</tr>
<tr>
<td>Trouvé</td>
<td>67,63</td>
<td>6,11</td>
<td>7,52</td>
<td>18,25</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**EXEMPLE DE PREPARATION 2 : Synthèse du 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole**

![Chemical structure](image)

**a) Préparation du 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro 1-N-(β-hydroxypropyl) indole**

A une solution de 13,6 g de 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro benzofurane dans 200 cm³ d'éthanol, on a ajouté 7,2 g de β-hydroxypropylamine. La solution a été portée à 150°C pendant 4 heures. L'éthanol a ensuite été évaporé sous vide. On a recueilli 18 g d'une huile qui a été utilisée telle quelle à l'étape suivante.

**b) Préparation du 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole**

A une solution de 19,3 g de 4-Oxo 4,5,6,7-tétrahydro 1-N-(β-hydroxypropyl) indole, obtenu à l'étape précédente, dans 300 cm³ de diglyme, on a ajouté 10 g de palladium sur charbon à 5 % en poids et contenant 50 % d'eau. La température du milieu réactionnel a été portée à la température de reflux du diglyme pendant 5 heures, après élimination de l'eau par azéotropie.

Le catalyseur a ensuite été filtré sur celite puis on a évaporé le diglyme. On a obtenu 17 g de produit brut. Après chromatographie sur gel de silice
(Heptane/acétate d'éthyle = 1/4), on a obtenu 15 g de produit visqueux qui a cristallisé par addition de 15 cm$^3$ de dichlorométhane.

Après filtration, lavage à l'éther de pétrole et séchage sous vide et sur pentaoxyde de phosphore, on a récupéré 10 g de 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole dont le point de fusion était compris entre 93 et 95°C et dont l'analyse élémentaire calculée pour C$_{11}$H$_{13}$NO$_2$ était :

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>% C</th>
<th>% H</th>
<th>% N</th>
<th>% O</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Calculée</td>
<td>69,09</td>
<td>6,85</td>
<td>7,32</td>
<td>16,73</td>
</tr>
<tr>
<td>Trouvée</td>
<td>69,08</td>
<td>7,00</td>
<td>7,25</td>
<td>16,73</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**EXEMPLE DE PREPARATION 3** : Synthèse du 4-hydroxy 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) indole

![](image)

**a) Préparation du 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) indole**

A une solution de 13,6 g de 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro benzofurane dans 200 cm$^3$ d'éthanol, on a ajouté 9,4 g de 2,3-dihydroxypropylamine. On a chauffé le milieu réactionnel à 150°C pendant 9 heures. Après évaporation du solvant et purification du brut sur gel de silice (Acétate d'éthyle/méthanol = 9/1), on a recueilli 11,2 g de 4-oxo 4,5,6,7-tétrahydro-1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) indole sous forme d'une huile.
b) Préparation du 4-hydroxy 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) indole

A une solution de 9,4 g de 4-oxo 4,5,6,7-tetrahydro 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) indole obtenu à l’étape précédente, dans 50 cm$^3$ de diglyme, on a introduit 3,8 g de palladium sur charbon à 5% en poids et contenant 50% d’eau. La température du milieu réactionnel a été portée à la température de reflux du diglyme, et l’eau a été distillée par azéotropie. Après 23 heures de réaction, le catalyseur a été filtré sur celite puis on a évaporé le diglyme sous vide. Le produit brut obtenu a été chromatographié sur gel de silice (Acétate d’éthyle/heptane = 9/1). On a obtenu 4,2 g de 4-hydroxy 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) indole sous forme d’une huile très visqueuse, dont l’analyse en résonance magnétique nucléaire $^1$H et $^{13}$C était conforme au produit attendu.
EXEMPLES DE FORMULATION

EXEMPLES DE FORMULATION 1 (invention) et 2 (comparatif):

On a préparé les compositions tinctoriales suivantes (teneurs en grammes):

<table>
<thead>
<tr>
<th>Compositions</th>
<th>1</th>
<th>2 (*)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole</td>
<td>0,886</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4-hydroxy 1-N-éthyl indole</td>
<td></td>
<td>0,805</td>
</tr>
<tr>
<td>Para-aminophénol</td>
<td>0,545</td>
<td>0,545</td>
</tr>
<tr>
<td>Support de teinture commun</td>
<td>(**)</td>
<td>(**)</td>
</tr>
<tr>
<td>Eau déminéralisée q.s.p.</td>
<td>100g</td>
<td>100g</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(*) : exemple ne faisant pas partie de l'invention

(**) : support de teinture commun :

- Alcool oléique polyglycérolé à 2 moles de glycérol
- Alcool oléique polyglycérolé à 4 moles de glycérol à 78 % de matières actives (M.A.)
- Acide oléique
- Amine oléique à 2 moles d’oxyde d’éthylène vendue sous la dénomination commerciale ETHOMEEN 012 par la société AKZO
- Laurylamino succinamate de diéthylaminopropyle, sel de sodium à 55 % de M.A.
- Alcool oléique
- Diéthanolamide d’acide oléique
- Propylèneglycol
- Alcool éthylique
- Dipropylèneglycol
- Monométhyléther de propylèneglycol
- Métabisulfite de sodium à en solution aqueuse à 35 % de M.A.
- Acétate d’ammonium
- Antioxydant, séquestrant q.s.
- Parfum, conservateur q.s.
- Ammoniaque à 20 % de NH₃ 10,0 g

5 Au moment de l'emploi, chaque composition tinctoriale 1 et 2 a été mélangée avec un poids égal d'eau oxygénée à 20 volumes (6% en poids).

Chaque mélange obtenu a été appliqué pendant 30 minutes, sur des mèches de cheveux gris naturels à 90% de blancs. Après rinçage, lavage avec un shampooing standard et séchage, les mèches ont été teintes dans les nuances figurant dans le tableau I ci-dessous:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Exemple</th>
<th>1</th>
<th>2 (*)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nuance obtenue</td>
<td>Rouge cuivré soutenu</td>
<td>Rouge cuivré léger</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(*) : exemple ne faisant pas partie de l'invention

15 Les mèches ainsi teintes ont ensuite subi un test de résistance à la lumière (Xenotest).

Pour ce faire, les mèches de cheveux teintes ont été fixées sur un support (carton ou plastique). Ces supports ont été disposés sur des porte-échantillons que l'on a fait tourner autour d'une lampe Xénon pendant une durée de 40 heures sous un taux d'humidité relative de 25 ± 5% et à une température de 42,5 ± 2,5°C.

La couleur des mèches a été évaluée dans le système MUNSELL, avant et après le test de résistance à la lumière, au moyen d'un colorimètre CM 2002 MINOLTA.

Selon la notation MUNSELL, une couleur est définie par l'expression H V / C dans laquelle les trois paramètres désignent respectivement la teinte ou Hue (H), l'intensité ou Value (V) et la pureté ou Chromaticité (C), la barre oblique de cette expression est simplement une convention et n'indique pas un ratio.
La différence de couleur de chaque mèche avant et après le test de résistance à la lumière reflète la dégradation de la coloration due à l'action de la lumière et a été calculée en appliquant la formule de NICKERSON :

\[ \Delta E = 0,4 \, C_0 \Delta H + 6 \Delta V + 3 \, \Delta C, \] telle que décrite par exemple dans "Couleur, Industrie et Technique" ; pages 14-17 ; vol. n° 5 ; 1978.

Dans cette formule, \( \Delta E \) représente la différence de couleur entre deux mèches, \( \Delta H, \Delta V \) et \( \Delta C \) représentent la variation en valeur absolue des paramètres H, V et C, et \( C_0 \) représente la pureté de la mèche par rapport à laquelle on désire évaluer la différence de couleur (pureté de la mèche avant le test).

Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous :

<table>
<thead>
<tr>
<th>EXEMPLE</th>
<th>Couleur avant le test</th>
<th>Couleur après le test</th>
<th>Dégradation de la coloration</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>( R , 3,9 / 4,5 )</td>
<td>( R , 4,0 / 4,4 )</td>
<td>( \Delta H ) ( \Delta V ) ( \Delta C ) ( \Delta E )</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>5,3</td>
<td>0,6</td>
<td>0,1</td>
</tr>
<tr>
<td>2 (*)</td>
<td>7,5</td>
<td>1,8</td>
<td>0,3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(*) : exemple ne faisant pas partie de l'invention

On constate que la coloration obtenue avec la composition tinctoriale de l'exemple 1 selon l'invention (renfermant du 4-hydroxy 1-N-(\( \beta \)-hydroxyéthyl) indole) résiste beaucoup mieux à l'action de la lumière que la coloration obtenue avec la composition tinctoriale de l'exemple 2 ne faisant pas partie de l'invention car contenant le 4-hydroxy 1-N-éthyl indole, composé ne répondant pas à la formule (I) définie précédemment, et correspondant à un composé de l'art antérieur tel que décrit dans l'EP-A-428 441.
REVENDICATIONS

1. Composition pour la teinture des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un milieu approprié pour la teinture :

- à titre de coupleur, au moins un dérivé N-substitué du 4-hydroxy indole de formule (I), et/ou au moins l'un de ses sels d'addition avec un acide :

![Chemical Structure](image)

dans laquelle :
- \( R_1 \) représente un radical monohydroxyalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; polyhydroxyalkyle en C\(_2\)-C\(_4\) ; alcoxy(C\(_1\)-C\(_4\))alkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; hydroxyalcoxy(C\(_1\)-C\(_4\))alkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ;
- aminoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; aminoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) dont l'amine est mono ou disubstituée par un groupement alkyle en C\(_1\)-C\(_4\), par un groupement acétylé, par un groupement monohydroxyalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ou par un groupement polyhydroxyalkyle en C\(_2\)-C\(_4\) ; alkyle(C\(_1\)-C\(_4\))thioalkyle en C\(_1\)-C\(_4\), monohydroxyalkyl(C\(_1\)-C\(_4\))thioalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; polyhydroxyalkyl(C\(_2\)-C\(_4\))thioalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ;
- carboxyalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; alcoxy(C\(_1\)-C\(_4\))carbonylalkyle en C\(_1\)-C\(_4\), acétylaminoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; cyanoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; trifluoroalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ;
- halogénoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; phosphoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ou sulfoalkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ;
- \( R_2 \) et \( R_3 \), identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; carboxyle ; alcoxy(C\(_1\)-C\(_4\))carbonyle ou formyle ;
- \( R_4 \) représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ;
- alcoxy en C\(_1\)-C\(_4\) ; acétylamino ; monohydroxyalkyle en C\(_1\)-C\(_5\) ; polyhydroxyalkyle en C\(_2\)-C\(_4\) ; alcoxy(C\(_1\)-C\(_4\))alkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; thiophène ; furane ; phényle ; aralkyle en C\(_1\)-C\(_4\) ; phényle ou aralkyle en C\(_1\)-C\(_4\) substitué par un atome d'halogène, un alkyle en C\(_1\)-C\(_4\), un trifluorométhyle, un alcoxy en C\(_1\)-C\(_4\), un amino ou par un amino
mono- ou dissubstitué par un radical alkyle en C₄⁻C₄ ; alkyl(C₄⁻C₄)aminoalkyle en C₄⁻C₄ ou dialkyl(C₄⁻C₄)aminoalkyle en C₄⁻C₄ ; les groupements alkyle, et alcoxy étant linéaires ou ramifiés et les atomes d’halogène pouvant être choisis parmi le chlore, le brome, l’iode et le fluor,

- et au moins une base d’oxydation.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont choisis parmi :

- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 6-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 6-méthyl indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 6-méthyl indole,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 5-benzyl 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-hydroxyéthyl indole,
- le 4-hydroxy 5-β-hydroxyéthyl 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-β-hydroxyéthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-β,γ-dihydroxypropyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 5-β,γ-dihydroxypropyl indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-β,γ-dihydroxypropyl indole,
- le 1-N-(γ-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,
- le 1-N-éthylaminoéthyl 4-hydroxy indole

et leurs sels d’addition avec un acide.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont choisis parmi :
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-(γ-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,
et leur sels d’addition avec un acide.

4. Composition selon l’une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que les sels d’addition avec un acide des composés de formule (I) sont choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates et les tartrates.

5. Composition selon l’une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les composés de formule (I) représentent de 0,0005 à 12 % en poids du poids total de la composition tinctoriale.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le ou les composés de formule (I) représentent de 0,005 à 6 % en poids du poids total de la composition tinctoriale.

7. Composition selon l’une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la ou les bases d’oxydation sont choisies parmi les paraphénylénediamines, les bis-phénylalkylénediamines, les para-aminophénols, les ortho-aminophénols, les bases hétérocycliques, et leurs sels d’addition avec un acide.

8. Composition selon l’une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la ou les bases d’oxydation représentent de 0,0005 à 12 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait que la ou les bases d'oxydation représentent de 0,005 à 6 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle renferme en outre un ou plusieurs coupleurs additionnels différents des dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I) et/ou un ou plusieurs colorants directs.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le milieu approprié pour la teinture (ou support) est constitué par de l'eau ou par un mélange d'eau et d'au moins un solvant organique choisi parmi les alcanols inférieurs en C_1-C_4, le glycérol, les glycols et éthers de glycols, les alcools aromatiques, les produits analogues et leurs mélanges.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle présente un pH compris entre 3 et 12.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de liquides, de crèmes, de gels, ou sous toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres kéraniniques, et notamment des cheveux humains.

14. Utilisation des dérivés N-substitués du 4-hydroxy indole de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, à titre de coupleurs dans des compositions pour la teinture d'oxydation des fibres kéraniniques et en particulier des fibres kéraniniques humaines telles que les cheveux, en association avec au moins une base d'oxydation.

15. Procédé de teinture d'oxydation des fibres kéraniniques et en particulier des fibres kéraniniques humaines telles que les cheveux, caractérisé par le fait qu'on applique sur ces fibres au moins une composition tinctoriale telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 13, la couleur étant révélée à pH acide,
neutre ou alcalin à l'aide d'un agent oxydant qui est ajouté juste au moment de l'emploi à la composition tinctoriale ou qui est présent dans une composition oxydante appliquée simultanément ou séquentiellement de façon séparée.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé par le fait que l'agent oxydant est choisi parmi le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'urée, les bromates de métaux alcalins, les persels tels que les perborates et persulfates.

17. Dispositif à plusieurs compartiments, ou "kit" de teinture à plusieurs compartiments, dont un premier compartiment renferme une composition tinctoriale telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 13 et un second compartiment renferme une composition oxydante.

18. Dérivés N-substitués du 4-hydroxyindole de formule (I'), et leurs sels d'addition avec un acide :

\[
\text{Structure I'}
\]

dans laquelle :
- \( R_1 \) représente un radical monohydroxyalkyle en \( C_1-C_4 \); polyhydroxyalkyle en \( C_2-C_4 \); alcoxy(\( C_1-C_4 \))alkyle en \( C_1-C_4 \); hydroxalcoxy(\( C_1-C_4 \))alkyle en \( C_1-C_4 \); aminalkyle en \( C_1-C_4 \); aminalkyle en \( C_1-C_4 \) dont l'amine est mono ou disubstituée par un groupement alkyle en \( C_1-C_4 \), par un groupement acétylé, par un groupement monohydroxyalkyle en \( C_1-C_4 \) ou par un groupement polyhydroxyalkyle en \( C_2-C_4 \); alkyle(\( C_1-C_4 \))thioalkyle en \( C_1-C_4 \), monohydroxyalkyl(\( C_1-C_4 \))thioalkyle en \( C_1-C_4 \); polyhydroxyalkyl(\( C_2-C_4 \))thioalkyle en \( C_1-C_4 \); carboxyalkyle en \( C_1-C_4 \); alcoxy(\( C_1-C_4 \))carbonylalkyle en \( C_1-C_4 \), acétylaminoalkyle en \( C_1-C_4 \); cyanoalkyle en \( C_1-C_4 \); trifluoroalkyle en \( C_1-C_4 \); halogénoalkyle en \( C_1-C_4 \); phosphoalkyle en \( C_1-C_4 \) ou sulfoalkyle en \( C_1-C_4 \);
- R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en C₁-C₄ ; carboxyle ; alcoxy(C₁-C₄)carboxyle ou formyle ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en C₁-C₄ ; alcoxy en C₁-C₄ ; acétylamo ; monohydroxyalkyle en C₁-C₅ ; polyhydroxyalkyle en C₂-C₄ ; alcoxy(C₁-C₄)alkyle en C₁-C₄ ; thiophène ; furane ; phényle ; aralkyle en C₁-C₄ ; phényle ou aralkyle en C₁-C₄ substitué par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₄, un amine ou par un amino mono- ou disubstitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ; alkyl(C₁-C₄)aminoalkyle en C₁-C₄ ou dialkyl(C₁-C₄)aminoalkyle en C₁-C₄ ;
étant entendu que :
- lorsque R₂ et R₄ représentent simultanément un atome d'hydrogène, et que R₁ représente un groupement méthoxyméthyle ou (γ-chloro,β-hydroxypropyle), alors R₃ ne peut représenter un radical formyle,
- et lorsque que R₂, R₃ et R₄ représentent simultanément un atome d'hydrogène, alors R₁ ne peut représenter un radical diméthylaminoéthyle.

19. Dérivés selon la revendication 18, caractérisé par le fait qu'ils sont choisis parmi :
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 6-méthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) 6-méthyl indole,
- le 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 6-méthyl indole,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) indole,
- le 5-benzyl 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxypropyl) indole,
- le 5-benzyl 1-N-(β,γ-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(β-hydroxyéthyl) 5-β-hydroxyéthyl indole,
- le 4-hydroxy 5-\(\beta\)-hydroxyéthyl 1-N-(\(\beta\)-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(\(\beta\),\(\gamma\)-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-\(\beta\)-hydroxyéthyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(\(\beta\)-hydroxyéthyl) 5-\(\beta\),\(\gamma\)-dihydroxypropyl indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(\(\beta\)-hydroxypropyl) 5-\(\beta\),\(\gamma\)-dihydroxypropyl indole,
- le 1-N-(\(\beta\),\(\gamma\)-dihydroxypropyl) 4-hydroxy 5-\(\beta\),\(\gamma\)-dihydroxypropyl indole,
- le 1-N-(\(\gamma\)-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,
- le 1-N-éthylaminoéthyl 4-hydroxy indole
et leurs sels d’addition avec un acide.

20. Dérivés selon la revendication 19, caractérisé par le fait qu’ils sont choisis parmi :
- le 4-hydroxy 1-N-(\(\beta\)-hydroxyéthyl) indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(\(\beta\)-hydroxypropyl) indole,
- le 1-N-(\(\beta\),\(\gamma\)-dihydroxypropyl) 4-hydroxy indole,
- le 4-hydroxy 1-N-(\(\beta\)-hydroxyéthyl) 5-méthyl indole,
- le 1-N-(\(\gamma\)-diméthylaminopropyl) 4-hydroxy indole,
et leurs sels d’addition avec un acide.

21. Procédé de préparation des dérivés N-substitués du 4-hydroxy indole de formule (l') telle que définie à la revendication 18, caractérisé par le fait qu’il consiste à faire réagir, dans une première étape, un 4-oxo 4,5,6,7-tetrahydro benzofurané avec une amine substituée, dans un milieu solvant dont la température est comprise entre 80 et 160°C, pour conduire à un dérivé 4-oxo 4,5,6,7-tetrahydroindolique, puis dans une deuxième étape, à aromatiser ledit dérivé 4-oxo 4,5,6,7-tetrahydroindolique par déshydrogénation catalytique en milieu solvant, à une température comprise entre 150 et 220°C, pour conduire à un dérivés N-substitué du 4-hydroxyindole de formule (l').

22. Composés intermédiaires pour la synthèse des composés de formule (l') telle que définie à l’une quelconque des revendications 18 à 20 répondant à la formule (VIII") suivante :
dans laquelle :
- $R_1$ représente un radical monohydroxyalkyle en $C_1$-$C_4$ ; polyhydroxyalkyle en $C_2$-$C_4$ ; alcoxy($C_1$-$C_4$)alkyle en $C_1$-$C_4$ ; hydroxyalcoxy($C_1$-$C_4$)alkyle en $C_1$-$C_4$ ; aminoalkyle en $C_1$-$C_4$ ; aminoalkyle en $C_1$-$C_4$ dont l'amine est mono ou dissubstituée par un groupement alkylo en $C_1$-$C_4$, par un groupement acétyle, par un groupement monohydroxyalkyle en $C_1$-$C_4$ ou par un groupement polyhydroxyalkyle en $C_2$-$C_4$ ; alkyle($C_1$-$C_4$)thioalkyle en $C_1$-$C_4$ ; monohydroxyalkyl($C_1$-$C_4$)thioalkyle en $C_1$-$C_4$ ; polyhydroxyalkyl($C_2$-$C_4$)thioalkyle en $C_1$-$C_4$ ; carboxyalkyle en $C_1$-$C_4$ ; alcoxy($C_1$-$C_4$)carboalkyle en $C_1$-$C_4$ ; acétylaminoalkyle en $C_1$-$C_4$ ; cyanoalkyle en $C_1$-$C_4$ ; trifluoroalkyle en $C_1$-$C_4$ ; halogénoalkyle en $C_1$-$C_4$ ; phosphoalkyle en $C_1$-$C_4$ ou sulfoalkyle en $C_1$-$C_4$ ;
- $R_2$ et $R_3$, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en $C_1$-$C_4$ ; carboxyle ; alcoxy($C_1$-$C_4$)carbonyle ou formyle ;
- $R_4$ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; un radical alkyle en $C_1$-$C_4$ ; alcoxy en $C_1$-$C_4$ ; acétylamino ; monohydroxyalkyle en $C_1$-$C_5$ ; polyhydroxyalkyle en $C_2$-$C_4$ ; alcoxy($C_1$-$C_4$)alkyle en $C_1$-$C_4$ ; thiophène ; furane ; phényle ; aralkyle en $C_1$-$C_4$ ; phényle ou aralkyle en $C_1$-$C_4$ substitué par un atome d'halogène, un alkyle en $C_1$-$C_4$, un trifluorométhyle, un alcoxy en $C_1$-$C_4$, un amino ou par un amino mono- ou dissubstitué par un radical alkyle en $C_1$-$C_4$ ; alkyl($C_1$-$C_4$)aminoalkyle en $C_1$-$C_4$ ou dialkyl($C_1$-$C_4$)aminoalkyle en $C_1$-$C_4$ ; les groupements alkyle et alcoxy étant linéaires ou ramifiés et les atomes d'halogène pouvant être choisis parmi le chlore, le brome, l'iode et le fluor,
- étant entendu que :
  - lorsque $R_2$ représente un radical méthyle, que $R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un radical éthyle et que $R_4$ représente un atome d'hydrogène, alors $R_1$ est différent d'un radical hydroxyméthyle ;
  - lorsque $R_2$ et $R_4$ représentent simultanément un atome d'hydrogène et que $R_3$ représente un radical méthyle, alors $R_1$ est différent d'un radical hydroxyméthyle ;
- et lorsque $R_2$, $R_3$ et $R_4$ représentent simultanément un atome d'hydrogène, alors $R_1$ est différent d'un radical $\beta$-chloroéthyle.
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D209/08 A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

<table>
<thead>
<tr>
<th>Category</th>
<th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th>
<th>Relevant to claim No.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>EP,A,0 428 441 (L' OREAL) 22 May 1991 cited in the application see claims</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>WO,A,92 17157 (L' OREAL) 15 October 1992 see claims</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
* A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
* E* earlier document but published on or after the international filing date
* L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
* O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
* P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search: 12 September 1996
Date of mailing of the international search report: 4.10.96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Txs. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Van Bijlen, H
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patent document cited in search report</th>
<th>Publication date</th>
<th>Patent family member(s)</th>
<th>Publication date</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT-T- 110257</td>
<td>15-09-94</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU-B- 646821</td>
<td>10-03-94</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU-A- 6589290</td>
<td>16-05-91</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA-A- 2029660</td>
<td>11-05-91</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN-A- 1051668</td>
<td>29-05-91</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE-D- 69011815</td>
<td>29-09-94</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE-T- 69011815</td>
<td>05-01-95</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES-T- 2058853</td>
<td>01-11-94</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP-A- 3206025</td>
<td>09-09-91</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT-T- 132364</td>
<td>15-01-96</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU-A- 1671692</td>
<td>02-11-92</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA-A- 2107131</td>
<td>29-09-92</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE-D- 69207393</td>
<td>15-02-96</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE-T- 69207393</td>
<td>15-05-96</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES-T- 2081614</td>
<td>01-03-96</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP-T- 6511474</td>
<td>22-12-94</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA-A- 9202254</td>
<td>27-09-93</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Rapport de Recherche Internationale**

A. Classement de l'objet de la demande

CIB 6° C07D209/88 A61K7/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. Domaines sur lesquels la recherche a porté

Documentation minimale consacrée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6° C07D A61K

Documentation consacrée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, terme de recherche unique)

C. Documents Considérés Comme Pertinents

<table>
<thead>
<tr>
<th>Catégorie</th>
<th>Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</th>
<th>no. des revendications vues</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>EP A 0 428 441 (L'OREAL) 22 Mai 1991 cité dans la demande [voir revendications ----]</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>WO A 92 17157 (L'OREAL) 15 Octobre 1992 [voir revendications ----]</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

X Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents exter:
  
  "A" document délivrant l’état général de la technologie, non considéré comme particulièrement pertinent
  
  "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
  
  "L" document pouvant appeler un doute sur une revendication de priorité ou peut être déterminé la date de publication d’une autre invention ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
  
  "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
  
  "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée : 12 Septembre 1996

Date d'expiration du présent rapport de recherche internationale : 4.10.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2060, Tél. 31 631 epos nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

PCT/ISA/96 (documentation finale) (juillet 1997)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Document brevet cité</th>
<th>Date de publication</th>
<th>Membre(s) de la famille de brevet(s)</th>
<th>Date de publication</th>
</tr>
</thead>
</table>