

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 04.02.02.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 08.08.03 Bulletin 03/32.

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

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

72 Inventeur(s) : LEVEQUE JEAN LUC, DALKO MARIA et BOULLE CHRISTOPHE.

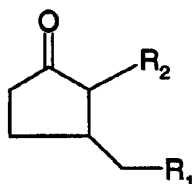
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : L'OREAL.

54 NOUVEAUX COMPOSÉS, COMPOSITIONS LES COMPRENANT ET LEUR UTILISATION POUR FAVORISER LA DESQUAMATION.

57 La présente demande concerne de nouveaux composés de formule (I):

desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épidermique et lutter contre les signes du vieillissement cutané.



dans laquelle:

- R<sub>1</sub> est un radical choisi parmi -COOR', -CONR'R'', -CH<sub>2</sub>OR', -COR', -CH<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>OR', -PO<sub>3</sub>R'R'', -NHR' avec R' et R'' désignant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné en C1-18, éventuellement substitué,

- R<sub>2</sub> est un radical hydrocarboné comportant au moins une insaturation, ayant 2 à 18 atomes de carbones éventuellement substitué.

L'invention concerne également les compositions, notamment cosmétiques ou pharmaceutiques comprenant ces composés, ainsi que leur utilisation pour favoriser la



La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés du cyclopentane, ainsi que leur utilisation pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et/ou lutter contre le vieillissement de la peau. L'invention concerne également des compositions, notamment cosmétiques ou pharmaceutiques, pouvant être employées pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque.

La desquamation est un phénomène naturel lié au fait que l'épiderme, qui constitue la couche supérieure de la peau, est en constante régénération. L'épiderme est constitué de plusieurs assises de cellules, dont la plus profonde est l'assise basale constituée de cellules indifférenciées. Au cours du temps, ces cellules vont différencier et migrer vers la surface de l'épiderme en constituant les différentes assises de celui-ci, jusqu'à former à la surface de l'épiderme les cornéocytes qui sont des cellules mortes qui s'éliminent par desquamation. Cette perte en surface est compensée par la migration de cellules de l'assise basale vers la surface de l'épiderme. Il s'agit du renouvellement perpétuel de la peau. Une élimination forcée de la couche cornée accélère le renouvellement et permet de lutter contre le vieillissement.

Dans le même temps ces cellules poursuivent leur différenciation dont le dernier stade est le cornéocyte. Il s'agit en fait de cellules mortes qui constituent la dernière couche de l'épiderme, c'est à dire la couche la plus externe encore appelée stratum corneum.

Le vieillissement cutané résultant de facteurs intrinsèques ou extrinsèques se traduit par l'apparition de rides et ridules, par le jaunissement de la peau qui développe un aspect parcheminé accompagné de l'apparition de taches pigmentaires, par la désorganisation des fibres d'élastine et de collagène entraînant une perte d'élasticité, de souplesse et de fermeté ou par l'apparition de télangiectasies.

Certains de ces signes du vieillissement sont plus particulièrement liés au vieillissement intrinsèque ou physiologique, c'est-à-dire au vieillissement "normal" lié à l'âge ou chronobiologique, alors que d'autres sont plus spécifiques du vieillissement extrinsèque, c'est-à-dire du vieillissement provoqué d'une manière générale par l'environnement; il s'agit plus particulièrement du photovieillissement dû à l'exposition au soleil, à la lumière ou à tout autre rayonnement.

L'invention s'intéresse au vieillissement intrinsèque ou physiologique ainsi qu'au vieillissement extrinsèque.

Les changements de la peau dus au vieillissement intrinsèque sont la conséquence d'une sénescence génétiquement programmée où interviennent des facteurs endogènes. Ce vieillissement intrinsèque provoque notamment un ralentissement du renouvellement des cellules de la peau, ce qui se traduit essentiellement par l'apparition d'altérations cliniques telles que la réduction du tissu adipeux sous-cutané et l'apparition de fines rides ou ridules, et par des changements histopathologiques tels qu'une augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres

élastiques, une perte de fibres verticales de la membrane du tissu élastique, et la présence de grands fibroblastes irréguliers dans les cellules de ce tissu élastique.

Au contraire, le vieillissement extrinsèque entraîne des altérations cliniques telles que des rides épaisses et la formation d'une peau molle et tannée, et des changements histopathologiques tels qu'une excessive accumulation de matière élastique dans le derme supérieur et une dégénérescence des fibres de collagène.

On connaît dans l'art antérieur divers agents destinés à lutter contre le vieillissement cutané.

Ainsi, le brevet US-A-4603146 décrit l'emploi d'acide rétinoïque et de ses dérivés dans des compositions cosmétiques, en vue de lutter contre le vieillissement cutané.

Par ailleurs, de nombreux brevets et publications (voir par exemple la demande EP-A-413528) ainsi que de nombreuses compositions cosmétiques du commerce enseignent l'emploi des  $\alpha$ -hydroxyacides comme l'acide lactique, l'acide glycolique ou encore l'acide citrique pour traiter le vieillissement cutané.

On connaît enfin les  $\beta$ -hydroxyacides et plus spécialement l'acide salicylique ainsi que ses dérivés pour leur propriétés desquamantes (voir les documents WO-A-93/10756 et US-A-4 767 750).

Tous ces composés ont une action contre le vieillissement de la peau en favorisant la desquamation, c'est-à-dire l'élimination des cellules mortes situées à la surface de la couche cornée de l'épiderme. Cette propriété "desquamante" est aussi appelée, souvent à tort, propriété kératolytique.

Mais les composés de l'art antérieur présentent également des effets secondaires, qui consistent en des picotements, des tiraillements, des échauffements et des rougeurs désagréables pour l'utilisateur.

On constate donc que subsiste le besoin d'agents anti-vieillessement ayant une action au moins aussi efficace que celle des composés de l'art antérieur, mais ne présentant pas leurs inconvénients.

L'invention a pour but de pallier ces inconvénients de l'art antérieur et de proposer de nouveaux composés susceptibles de favoriser la desquamation de la peau et/ou de stimuler le renouvellement épidermique, dont l'utilisation n'entraînerait pas de picotements, de tiraillements, d'échauffements ou de rougeurs désagréables pour l'utilisateur.

Ainsi, l'invention a pour objet un composé de formule (I) telle que définie ci-après.

Un autre objet de l'invention est une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini ci-dessus.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'au moins un tel composé pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au soin de la peau, notamment pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épi-

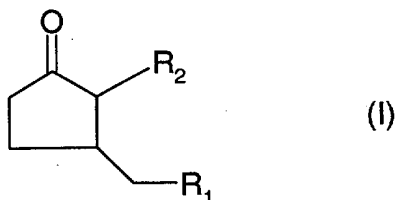
dermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage.

5 Un autre objet est l'utilisation cosmétique d'au moins un tel composé ou d'une composition cosmétique le comprenant, ledit composé ou ladite composition cosmétique étant destinée au soin de la peau, notamment pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épidermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage.

10 Un autre objet de l'invention est un procédé de traitement cosmétique pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épidermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition cosmétique telle que définie ci-après.

15

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



dans laquelle :

20 - R<sub>1</sub> est un radical choisi parmi -COOR', -CONR'R'', -CH<sub>2</sub>OR', -COR', -CH<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>OR', -PO<sub>3</sub>R'R'', -NHR' avec R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, désignant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OR''', -OCOR''', -SR''', -SCOR''', NR''R''', -NHCOR''', -Halogène, -CN, -COOR''', -COR'''

25 avec R''' et R'''' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical aryle ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant 1 à 4 atomes de carbone;

30 - R<sub>2</sub> est un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, comportant au moins une insaturation, ayant 2 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OR''', -OCOR''', -SR''', -SCOR''', NR''R''', -NHCOR''', -Halogène, -CN, -COOR''', -COR''' avec R''' et R'''' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical aryle ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant

35 1 à 4 atomes de carbone;

leurs isomères, stéréoisomères et sels correspondants.

De préférence, le radical R<sub>1</sub> est choisi parmi -COOR', -CONR'R'' et -CH<sub>2</sub>OR' avec

R' et R'' désignant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, notamment 1 à 12 atomes de carbone, et en particulier 1 à 8 atomes de carbone.

- 5 Plus particulièrement, R<sub>1</sub> est choisi parmi les radicaux -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONHCH<sub>3</sub> et -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

De préférence, le radical R<sub>2</sub> est un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, comportant une double insaturation, ayant 2 à 18 atomes de carbone, notamment 3 à 12 atomes de carbone, et en particulier 3 à 8 atomes de carbone.

10 Plus particulièrement, R<sub>2</sub> représente un radical hydrocarboné linéaire, comportant une seule double insaturation, ayant 2 à 6 atomes de carbone, et notamment un radical -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

15 Les sels des composés utilisables selon l'invention sont en particulier choisis parmi les sels de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore parmi les sels de zinc, de magnésium ou de strontium, d'une amine organique ou les sels d'ammonium quaternaires.

20 Les sels des composés conformes à l'invention sont en particulier choisis parmi les sels d'un acide minéral ou organique notamment les chlorhydrates, bromhydrates ou citrates.

Parmi les composés susceptibles d'être employés dans le cadre de l'invention, on peut citer :

- 25 - l'acide 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenyl]-cyclopentaneacétique,  
 - le 3-(2-hydroxyéthyl)-2-(2Z)-2-pentenyl-cyclopentanone, et  
 - le 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenyl]-cyclopentaneacétate de méthyle.

30 La quantité de composé de formule (I) utilisable selon l'invention dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque.

35 A titre d'exemple, la quantité de composé de formule (I) utilisable selon l'invention peut aller par exemple de 0,01 à 20% et de préférence de 0,5 à 10%, et notamment de 1 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

40 La composition comprenant les composés selon l'invention, seuls ou en mélange, peut comprendre par ailleurs un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire un milieu compatible avec toutes les matières kératiniques telles que la peau, le cuir chevelu, les ongles, les muqueuses, les yeux et les cheveux ou toute autre zone cutanée du corps. Cette composition peut être une composition cosmétique ou pharmaceutique et peut donc comprendre un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Le milieu physiologiquement acceptable peut comprendre de l'eau, des solvants organiques tels qu'un alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, notamment l'éthanol, l'isopropanol, le tert-butanol, le n-butanol; un polyol tel que la glycérine ; un glycol comme le butylène glycol, l'isoprène glycol, le propylène glycol, les polyéthylène glycols tels que le PEG-8 ; les éthers de polyol.

La composition peut également comprendre une phase grasse, qui peut comprendre des huiles, des gommes, des cires usuellement utilisées dans le domaine d'application considéré. Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclo-méthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

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

La composition peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine considéré, tels que les tensioactifs, les émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes, les actifs cosmétiques ou pharmaceutiques. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01% à 10% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme tensioactifs susceptibles d'être utilisés, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de TefoseR 63 par la société Gattefosse.

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

10 Parmi les actifs hydrophiles, on peut citer les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides. Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, 15 les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

Selon l'invention la composition peut associer au moins un composé de formule (I) à d'autres agents actifs, tels que :

- 20 - les agents améliorant la repousse et/ou sur le ralentissement de la chute des cheveux, comme par exemple les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotines d'alkyles en C1-C6 comme les nicotines de méthyle ou d'hexyle, les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil", les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la demanderesse 25 dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- 30 - les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imida-zoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les 35 composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate 40 de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;

- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénalidine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- 5 - les agents kératolytiques tels que les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -hydroxycarboxyliques ou  $\beta$ -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- 10 - les agents anti-radicaux libres, tels que l' $\alpha$ -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
- 15 - les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne.

La composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques envisageables.

20 Notamment, la composition peut avoir la forme de solution aqueuse, alcoolique, hydroalcoolique ou huileuse; de dispersion du type lotion ou sérum; d'émulsion eau-dans-huile, huile-dans-eau ou multiple; de suspension; de microcapsules ou microparticules; de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique; de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum; de capsules, de granulés, de sirops, de comprimés; de mousse, de préparation solide; de composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

25

La composition selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une composition pour soins capillaires, notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teinture, 30 notamment d'oxydation, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire.

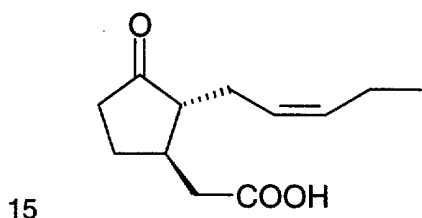
Elle peut également se présenter sous la forme d'une composition de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les 35 pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps (par exemple crèmes de jour, crème de nuit, crème démaquillante, composition anti-solaire, lait corporels de protection ou de soin, laits après-solaire, lotion, gel ou mousse pour le soin de la peau, comme des lotion de nettoyage, composition de bronzage artificiel); une composition de maquillage du corps ou du visage telle qu'un fond de teint; une 40 composition pour le bain; une composition désodorisante comprenant par exemple un agent bactéricide; une composition après-rasage; une composition épilatoire; une composition contre les piqûres d'insectes; une composition anti-douleur; une

composition pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosacée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

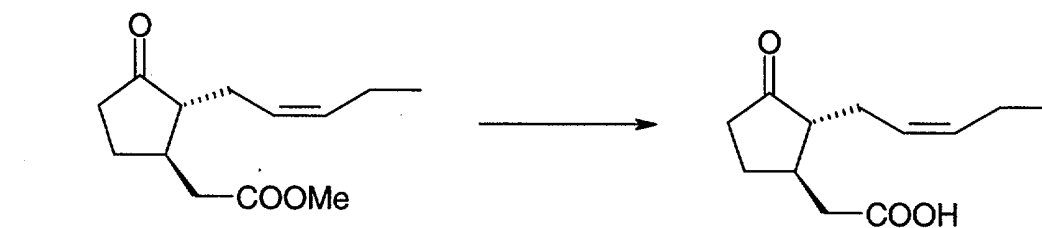
5 La composition selon l'invention trouve une application toute particulière comme composition cosmétique ou pharmaceutique destinée au soin de la peau du visage, du corps ou du cuir chevelu, notamment pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épidermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage.

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

**Exemple 1 : synthèse de l'acide (1R,2R) 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenyl]-cyclopentaneacétique (+/-) de formule :**



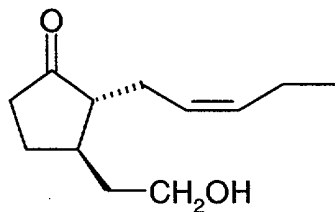
**Schéma réactionnel**



25 Dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on dissout 15 g (66,9 mmol) de (+/-) jasmonate de méthyle dans 150 ml d'acétone. On additionne lentement 10 ml de solution aqueuse de soude (5,35 g, 133,7 mmol). Le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante. L'acétone est alors évaporée sous vide puis la phase aqueuse résiduelle est lavée par de l'acétate d'éthyle (2 x 30 ml). La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH=2, puis extraite par du dichlorométhane (3 x 30 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur papier filtre puis concentrée. L'huile marron clair obtenue est séchée sous vide.

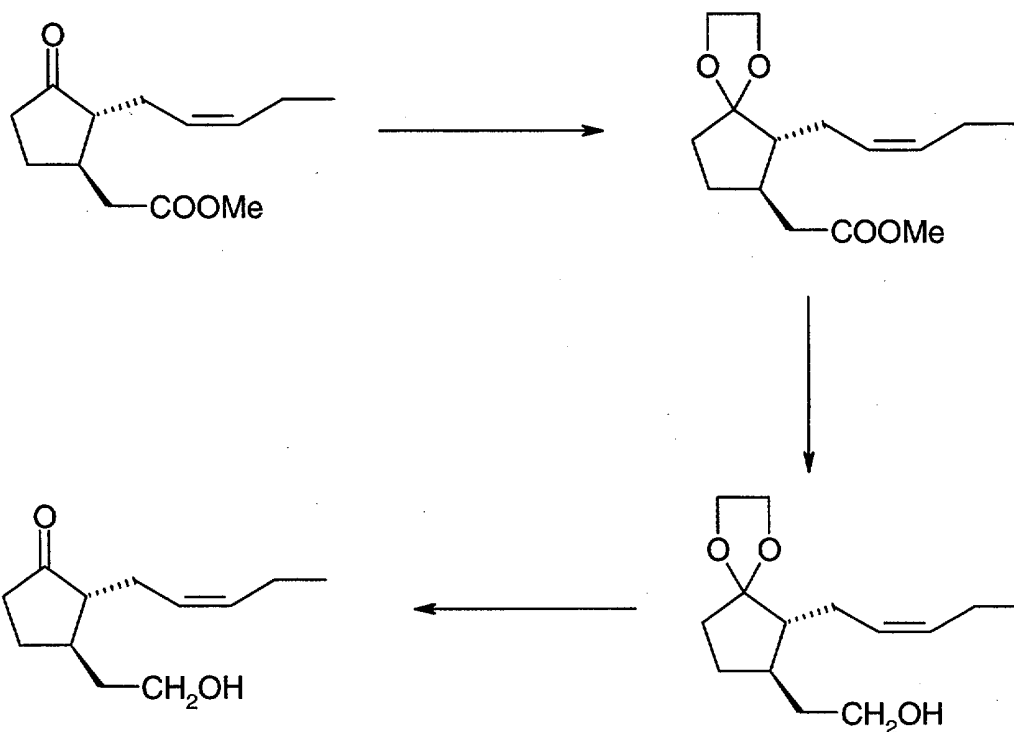
30 On obtient 13,6 g d'acide jasmonique (+/-) soit un rendement de 97%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H et le spectre de masse (ionisation négative) sont conformes à la structure attendue.

**Exemple 2 : synthèse du 3-(2-hydroxyethyl)-2-(2Z)-2-pentenyl-(2R,3R)-cyclopentanone de formule :**



5

**Schéma réactionnel**



**1/ étape 1**

- 10 Dans un tricol de 250 ml muni d'un Dean Stark, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 10 g de jasmonate de méthyle (44,6 mmol) dans 100 ml de toluène. On ajoute 20 g d'éthylène glycol (322,2 mmol) puis 2,51 g de tosylate de pyridinium (10 mmol). Le mélange est agité au reflux pendant 16 heures en distillant l'eau formée à l'aide du Dean Stark. Le milieu réactionnel est alors
- 15 concentré à sec. Le résidu est repris par 200 ml d'éther de méthyle et de tertio-butyle puis successivement lavé par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  et par de l'eau salée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur papier filtre puis concentrée.
- On obtient 11,5 g d'une huile qui est séchée sous vide (rendement : 96%).
- 20 Le spectre RMN  $^1\text{H}$  est conforme à la structure attendue.

### 2/ étape 2

Dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 10 g du composé obtenu ci-dessus (37,3 mmol) dans 60 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 2,85 g d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (75 mmol). Le mélange est agité pendant 4 heures à 30°C. Une fois la réaction terminée, on ajoute lentement 80 ml d'eau. Le précipité formé est filtré. Le filtrat est extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 60 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur papier filtre puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de méthyle et tertio-butyle / méthyle cyclohexane).

On obtient 6,5 g d'une huile qui est séchée sous vide (rendement : 73%).  
Le spectre RMN  $^1\text{H}$  est conforme à la structure attendue.

### 3/ étape 3

Dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on place 5 g du composé obtenu à l'étape 2 ci-dessus (20,8 mmol) dans 20 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2M et le milieu agité à température ambiante pendant 3 heures. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution de  $\text{NaHCO}_3$  puis extrait par de l'acétate d'éthyle (3 x 60 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur papier filtre puis concentrée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de méthyle et tertio-butyle / méthyle cyclohexane).

On obtient 3,8 g d'une huile qui est séchée sous vide (rendement : 93%).  
Le spectre RMN  $^1\text{H}$  est conforme à la structure attendue.

### Exemple 3 : tests d'activité

On étudie le pouvoir kératolytique de plusieurs composés selon l'invention. Ce test consiste en un comptage de cornéocytes libérés après incubation des lots de stratum corneum isolé en présence des composés testés.

On utilise du stratum corneum isolé par trypsine/chaleur à partir de plasties de chirurgie. On utilise plusieurs échantillons de stratum corneum différents. Des disques de 4 mm de diamètre sont coupés à l'emporte pièce et disposés au fond d'une boîte de 96 puits.

#### Test 1

On prépare une solution à 1% en poids de composé de l'exemple 1, ou d'acide (1R,2R)-3-oxo-2-(2Z)-pentyl-cyclopentaneacétique (comparatif), dans un tampon PBS supplémenté à 0,1% en Triton X100. Le pH de la solution est réajusté à 7,4.

On ajoute dans chaque puits 50 microlitres de solution à tester ou de solution témoin (tampon PBS supplémenté à 0,1% en Triton X100). On laisse incuber à 37°C

sous agitation pendant 24 heures.

On prélève alors 10 microlitres de solution, que l'on dispose en cellule de Mallassez. Les cornéocytes libérés sont comptés sous microscope.

- 5 On obtient les résultats suivants, exprimés en nombre de cornéocytes libérés par microlitre, moyennés pour trois essais. Les fragments de cornéocytes ne sont pas comptés.

	Moyenne (3 essais par échantillon, 3 échantillons différents)
Exemple 1	15 ± 5
Comparatif	12 ± 4
Témoin	9 ± 3

- 10 Le nombre de cornéocytes libérés après incubation du stratum corneum isolé avec le composé selon l'invention est très supérieur au nombre libéré en présence du tampon seul, ou au nombre libéré en présence du comparatif (composé sans insaturation).

### Test 2

- 15 On prépare une solution à 1% en poids de composé de l'exemple 1 ou d'acide salicylique dans un tampon PBS supplémenté à 0,1% en Triton X100. Le pH des solutions est réajusté à 7,4.
- On ajoute dans chaque puits 50 microlitres de solution à tester ou de solution témoin (tampon PBS supplémenté à 0,1% en TritonX100). On laisse incuber à 37°C
- 20 sous agitation pendant 24 heures.
- On prélève alors 10 microlitres de solution, que l'on dispose en cellule de Mallassez. Les cornéocytes libérés sont comptés sous microscope.
- On obtient les résultats suivants, exprimés en nombre de cornéocytes libérés par microlitre. Les fragments de cornéocytes ne sont pas comptés.

25

	Echantillon 1 * (3 essais)	Echantillon 2 * (3 essais)	Moyenne
Exemple 1	80 ± 4	64 ± 11	72 ± 7
Acide salicylique	33 ± 20	21 ± 8	27 ± 14
Témoin	29 ± 5	13 ± 4	21 ± 4

\* moyenne sur trois essais

### Exemple 4

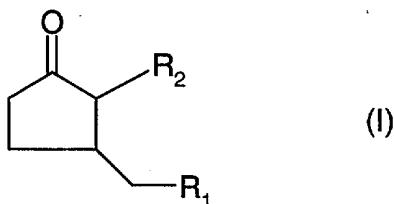
- 30 On prépare une émulsion comprenant (% en poids) :
- composé de l'exemple 1 1%
  - isostéarate de propylène glycol 13%
  - polyéthylène glycol (8 OE) 5%

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

## REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) :

5



dans laquelle :

-  $R_1$  est un radical choisi parmi  $-COOR'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-CH_2OR'$ ,  $-COR'$ ,  $-CH_2R'$ ,  $-SO_2OR'$ ,  $-PO_3R'R''$ ,  $-NHR'$  avec  $R'$  et  $R''$ , indépendamment l'un de l'autre, désignant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi  $-OR'''$ ,  $-OCOR'''$ ,  $-SR'''$ ,  $-SCOR'''$ ,  $NR'''R''''$ ,  $-NHCOR'''$ ,  $-Halogène$ ,  $-CN$ ,  $-COOR'''$ ,  $-COR'''$  avec  $R'''$  et  $R''''$  représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical aryle ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant 1 à 4 atomes de carbone;

-  $R_2$  est un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, comportant au moins une insaturation, ayant 2 à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par 1 à 5 groupements, identiques ou différents, choisis parmi  $-OR'''$ ,  $-OCOR'''$ ,  $-SR'''$ ,  $-SCOR'''$ ,  $NR'''R''''$ ,  $-NHCOR'''$ ,  $-Halogène$ ,  $-CN$ ,  $-COOR'''$ ,  $-COR'''$  avec  $R'''$  et  $R''''$  représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical aryle ou un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant 1 à 4 atomes de carbone;

ses isomères, stéréoisomères et sels correspondants.

25

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le radical  $R_1$  est choisi parmi  $-COOR'$ ,  $-CONR'R''$  et  $-CH_2OR'$  avec  $R'$  et  $R''$  désignant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, ayant 1 à 18 atomes de carbone, notamment 1 à 12 atomes de carbone, et en particulier 1 à 8 atomes de carbone.

30

3. Composé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le radical  $R_1$  est choisi parmi les radicaux  $-COOH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-COOC_2H_5$ ,  $-COOC_3H_7$ ,  $-CONHCH_3$  et  $-CONHC_2H_5$ .

35

4. Composé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le radical  $R_2$  est un radical hydrocarboné, linéaire, ramifié ou cyclique, comportant une double insaturation, ayant 2 à 18 atomes de carbone, notamment 3 à 12 atomes de carbone, et en particulier 3 à 8 atomes de carbone.

5. Composé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le radical  $R_2$  représente un radical hydrocarboné linéaire, comportant une seule double insaturation, ayant 2 à 6 atomes de carbone, et notamment un radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$ .
6. Composé selon l'une des revendications précédentes, choisi parmi :
- l'acide 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenyl]-cyclopentaneacétique,
  - le 3-(2-hydroxyéthyl)-2-(2Z)-2-pentenyl-cyclopentanone, et
  - le 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenyl]-cyclopentaneacétate de méthyle.
7. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 6.
8. Composition selon la revendication 7, se présentant sous la forme d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, et comprenant donc un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
9. Composition selon l'une des revendications 7 à 8, dans laquelle le composé est présent en une quantité de 0,01 à 20%, de préférence de 0,5 à 10%, et notamment de 1 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
10. Composition selon l'une des revendications 7 à 9, se présentant sous la forme d'une composition pour soins capillaires, notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teinture, notamment d'oxydation, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire; une composition 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, crème de nuit, crème démaquillante, composition anti-solaire, lait corporels de protection ou de soin, laits après-solaire, lotion, gel ou mousse pour le soin de la peau, comme des lotion de nettoyage, composition de bronzage artificiel); une composition de maquillage du corps ou du visage telle qu'un fond de teint; une composition pour le bain; une composition désodorisante comprenant par exemple un agent bactéricide; une composition après-rasage; une composition épilatoire; une composition contre les piqûres d'insectes; une composition anti-douleur; une composition pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosacée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.
11. Utilisation d'au moins un composé tel que défini selon l'une des revendications 1 à 6, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au soin de la peau, notamment pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renou-

vement épidermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage.

5 12. Utilisation cosmétique d'au moins un composé tel que défini selon l'une des revendications 1 à 6, ou d'une composition cosmétique le comprenant, ledit composé ou ladite composition cosmétique étant destinée au soin de la peau, notamment pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épidermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage.

10

13. Procédé de traitement cosmétique pour favoriser la desquamation de la peau, stimuler le renouvellement épidermique, lutter contre les signes du vieillissement cutané, améliorer l'éclat du teint et/ou lisser la peau du visage, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition cosmétique telle que définie selon

15

l'une des revendications 8 à 10.

0430 1

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MIERSCH, OTTO ET AL: "Structure-activity relations of substituted, deleted or stereospecificall altered jasmonic acid in gene expression of barley leaves" retrieved from STN Database accession no. 130:264855 XP002215102 * abrégé * &amp; PHYTOCHEMISTRY (1998), VOLUME DATE 1999, 50(3), 353-361 ,</p>	1-6	<p>C07C59/11 C07C69/72 C07C49/493 A61K7/48 A61K7/06 A61K7/40 A61K31/19 A61K31/22 A61K31/122 A61P17/00</p>
X	<p>--- DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WARD, KERRY ET AL: "The induction of proteinase inhibitor II by jasmonates" retrieved from STN Database accession no. 127:289066 XP002215103 * abrégé * &amp; PROCEEDINGS OF THE PLANT GROWTH REGULATOR SOCIETY OF AMERICA (1996), 23RD 291-294 ,</p> <p>--- -/--</p>	1-6	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p> <p>C07C A61K A61P</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 octobre 2002		DeLanghe, P	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

5

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HERRMANN, G. ET AL: "Biological activity of jasmonic acid conjugates" retrieved from STN Database accession no. 112:52370 XP002215105 * abrégé * &amp; CONJUGATED PLANT HORM., PROC. INT. SYMP. (1987), MEETING DATE 1986, 315-22. EDITOR(S): SCHREIBER, K.;SCHUETTE, H. R.; SEMBDNER, G. PUBLISHER: DTSCH. VERLAG WISS., BERLIN, GER. DEM. REP. ,</p>	1-6	
X	<p>--- DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISHIKAWA, ATSUSHI ET AL: "Structure-activity relationships of jasmonates in the induction of expression of two proteinase inhibitor genes of potato" retrieved from STN Database accession no. 121:5244 XP002215104 * abrégé * &amp; BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY, AND BIOCHEMISTRY (1994), 58(3), 544-7 ,</p> <p>--- -/--</p>	1-6	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 octobre 2002		Delanghe, P	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

5

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200174 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2001-641681 XP002215130 &amp; JP 2001 199832 A (POLA CHEM IND INC), 24 juillet 2001 (2001-07-24) * abrégé *</p> <p style="text-align: center;">----</p>	1,7,11	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200204 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2002-029066 XP002215117 &amp; JP 2001 207188 A (POLA CHEM IND INC), 31 juillet 2001 (2001-07-31) * abrégé *</p> <p style="text-align: center;">----</p>	1,7,11	
A	<p>EP 0 989 111 A (OREAL) 29 mars 2000 (2000-03-29) * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,7,11	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 octobre 2002		Delanghe, P	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

5

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

**RECHERCHE INCOMPLÈTE  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**FA 614695  
FR 0201280

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches complètes:  
6-13

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches incomplètes:  
1-5

Raison:

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications 1-5 peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article L.612-6 CPI). Pour ces raisons, une recherche significative sur toute l'étendue des revendications 1-5 est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée:

- aux composés de la revendication 6.

Les revendications 1-5 présentes ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqué(e)s (Article L.612-6 CPI). Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait:

- aux composés de la revendication 6.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0201280 FA 614695**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-10-2002  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2001199832 A	24-07-2001	AUCUN	
JP 2001207188 A	31-07-2001	AUCUN	
EP 0989111 A	29-03-2000	FR 2783517 A1	24-03-2000
		EP 0989111 A1	29-03-2000
		JP 2000136109 A	16-05-2000
		US 2002086041 A1	04-07-2002