

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 juin 2010 (10.06.2010)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/063953 A2

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

<i>C07H</i> 7/02 (2006.01)	<i>C07D</i> 233/56 (2006.01)
<i>A61K</i> 8/60 (2006.01)	<i>C07D</i> 209/10 (2006.01)
<i>A61Q</i> 19/08 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/351 (2006.01)
<i>A61P</i> 17/00 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/4178 (2006.01)
<i>C07D</i> 309/10 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/404 (2006.01)
<i>C07D</i> 405/12 (2006.01)	<i>A61K</i> 8/49 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/052378

(22) Date de dépôt international :

2 décembre 2009 (02.12.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0858216	3 décembre 2008 (03.12.2008)	FR
61/121,274	10 décembre 2008 (10.12.2008)	US

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DALKO, Maria** [FR/FR]; 20 avenue de Paris, F-78000 Versailles (FR). **CAVEZZA, Alexandre** [FR/FR]; 14 allée du bon Pêcheur, F-93320 Pavillon Sous Bois (FR).

(74) Mandataire : **KROMER, Christophe**; L'Oreal, River Plaza - Dipi, 25-29 Quai Aulagnier, F-92665 Asnieres-sur-Seine (FR).

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

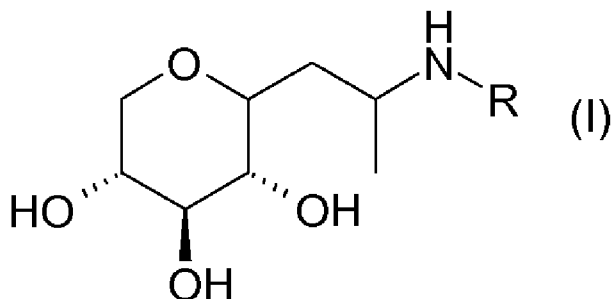
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

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

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES C-XYLOSIDES AMINES ET UTILISATION EN COSMETIQUE



(57) Abstract : The present invention relates to novel compounds of formula (I) where R is: a C₂-C₁₈ alkyl radical, or a -CHR₁-COOR₂ radical, where: R₁ is H or a C₁-C₆ alkyl radical, and R₂ is a C₁-C₆ linear alkyl radical, a C₃-C₆ cyclic alkyl radical, or a C₃-C₆ branched alkyl radical. The invention also relates to the cosmetic compositions containing said compounds and to the use thereof to cosmetically prevent and treat signs of aging on the skin.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés de formule (I) dans laquelle R représente : un radical alkyle en C₂-C₁₈, ou - un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel : R₁ représente H ou un radical alkyle en C₁-C₆; R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆ ou ramifié en C₃-C₆; les compositions cosmétiques les comprenant, ainsi que leur utilisation pour prévenir et traiter cosmétiquement les signes cutanés du vieillissement.



WO 2010/063953 A2

Nouveaux composés C-xylosides aminés et utilisation en cosmétique

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

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

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

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

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau, notamment le rôle
25 de protection de l'organisme des agressions extérieures (climat, rayons ultraviolets, tabac, ...), appelé "fonction barrière".

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée majoritairement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale. Ces composants sont synthétisés par les
30 fibroblastes. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Enfin, le derme est traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les principaux GAGs sont l'acide hyaluronique ou hyaluronanne (HA), l'héparane sulfate (HS), l'héparine (HP), la chondroïtine, la chondroïtine sulfate (CS), la chondroïtine 4-sulfate ou chondroïtine sulfate A (CSA), la chondroïtine 6-sulfate ou chondroïtine sulfate C (CSC), le dermatane sulfate ou chondroïtine sulfate B (CSB) et le kéra-

tane sulfate (KS) qui diffère des autres glycosaminoglycannes par la présence de galactose à la place de l'acide uronique.

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

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

10

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

15

La synthèse des GAGs nécessite l'action coordonnée et concertée d'enzymes très spécifiques (transférases, épimérase, sulfotransférases) adjacentes dans la membrane du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Puis une multitude de réactions biochimiques (N-désacétylation, N- et O-sulfatations, épimérisation) modifient les deux oses constitutifs du motif de base et cela de manière hétérogène le long de la chaîne. D'une chaîne d'héparane sulfate à l'autre par exemple, le rapport acide glucuronique/acide iduronique, la nature, le nombre et la position des O-sulfatations, ainsi que le rapport N-sulfate/O-sulfate peuvent varier, ce qui, potentiellement offre une immense diversité structurale.

20

De façon générale, les rôles biologiques des PGs sont très diversifiés, allant d'une fonction passive de support mécanique (par exemple séruglycines) ou d'un rôle de barrière ionique de filtration moléculaire (par exemple perlecanne et biglycanne de la membrane basale glomérulaire), à des effets plus spécifiques dans l'adhésion, l'étalement, la prolifération, la différenciation cellulaire ou la morphogénèse, ou, à des effets très spécifiques d'interactions PG-protéine, tels que la fonction de récepteur du biglycanne ou l'interaction de la décorine avec le collagène. Ils jouent également un rôle fondamental dans la libération contrôlée de différents facteurs de croissance.

30

Un des rôles du tissu conjonctif dermique est de protéger l'organisme contre les agressions externes en formant en même temps une interface informative.

35

Pour ce faire, le derme possède une forte résistance mécanique en gardant, toutefois, une grande souplesse.

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

40

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

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

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

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

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

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

Plusieurs familles de protéases matricielles sont maintenant décrites ainsi que les

- 20 facteurs intervenant dans leur activation-inactivation.

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

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

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

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

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

- 40 une bonne hydratation et une bonne souplesse.

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

- 5 La demanderesse a découvert, de manière surprenante et inattendue, que d'autres dérivés C-glycosides aminés sont capables d'améliorer la synthèse des glycosaminoglycannes sulfatés comme la chondroïtine sulfate et le dermatane sulfate.
- 10 Leur efficacité est plus performante que celle des composés C-glycosides déjà connus. Ils sont plus efficaces pour améliorer le renouvellement épidermique et la fermeté de la peau et pour lutter plus efficacement contre les signes du vieillissement cutané. Ils ont également un effet bénéfique sur la structure de la jonction dermo-épidermique, notamment sur la cohésion entre derme et épiderme.
- 15

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

25

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

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

- Par "signes cutanés du vieillissement", on entend ici toute modification de l'aspect extérieur de la peau due au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou extrinsèque, en particulier photoinduit ou hormonal; parmi ces signes, on peut distinguer:
- 35

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

- la peau présentant une altération de la cohésion de ses tissus;
- la peau amincie,
- la peau présentant une altération de son aspect de surface, qui se traduit notamment par une altération du grain de la peau, par exemple une rugosité.

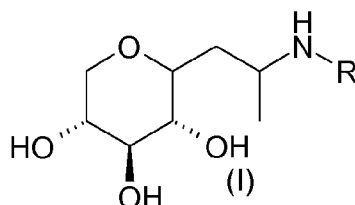
5

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

L'invention concerne également une composition cosmétique ou dermatologique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un

10

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



15

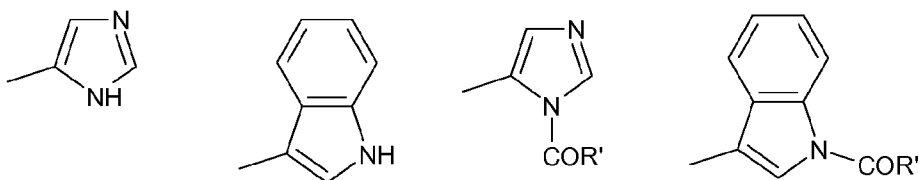
dans laquelle R représente :

- un radical alkyle linéaire en C₂-C₁₈, ou
- un radical alkyle cyclique en C₃-C₁₈, ou
- un radical alkyle ramifié en C₃-C₁₀, ou
- un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel :

20

R₁ représente H ou un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆ ou ramifié en C₃-C₆, ledit radical pouvant être éventuellement (i) substitué par au moins un groupement choisi parmi =NH, -NH₂, -NHR', -NR'₂, =O, -OH, -OR', -SH, -SR', COOR', phényle, phényle substitué par OH ou OR',

25



30

et/ou (ii) interrompu par un groupement -NH-, -N(COR')- ou -S-; avec R' désignant un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆, ou

ramifié en C₃-C₆;

R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆ ou ramifié en C₃-C₆ ;

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques.

5

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

10

De préférence, R représente :

- un radical alkyle linéaire en C₂-C₁₆ , ou

15 - un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel R₁ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄ ou ramifié en C₃-C₄, éventuellement substitué par un groupement -OH , COOR', phényle, phényle substitué par OH, R' représentant un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier méthyle ou éthyle, ou un radical ramifié en C₃-C₄ ;

20 R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier méthyle ou éthyle, ou un radical ramifié en C₃-C₄.

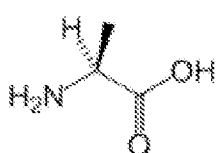
Préférentiellement, R représente :

- un radical alkyle linéaire en C₂-C₁₆, ou

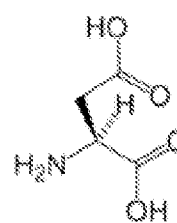
25 - un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel R₁ un radical alkyle linéaire en C₁-C₂ ou ramifié en C₃-C₄, éventuellement substitué par un groupement -OH , un radical -benzyle, un radical hydroxy benzyle (notamment para hydroxy benzyle), un radical -CH₂-COOR' , R' représentant un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier éthyle.

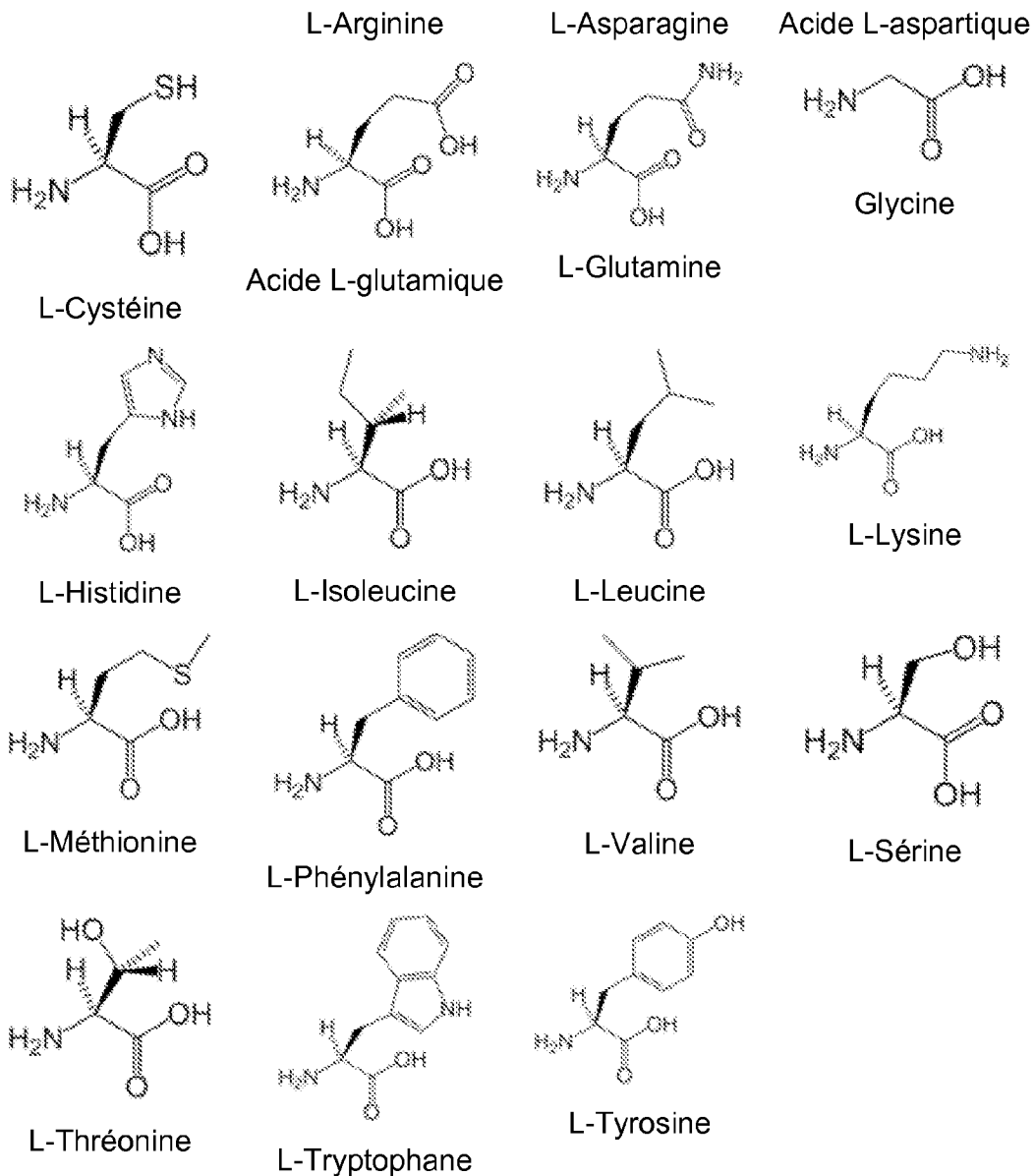
30

Dans un autre mode préféré de réalisation, lorsque R représente un radical -CHR₁-COOR₂ , R₁ représente le reste R'₁ d'un acide aminé de formule NH₂-CHR'₁-COOH, notamment d'un acide aminé choisi parmi :



L-Alanine





Plus particulièrement, l'acide aminé peut être la phénylalanine (donc R_1 peut représenter $-\text{CH}_2\text{-phényle}$), la thréonine, la valine, l'acide aspartique, la tyrosine.

5

On utilise de préférence pour les composés de formule (I) ceux ayant les significations décrites ci-après :

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, R désigne un radical alkyle linéaire en $\text{C}_2\text{-C}_{18}$.

10

Selon un second mode de réalisation de l'invention, R désigne un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel R₁ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄ et R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier éthyle.

- 5 Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, R désigne un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel R₁ représente un radical alkyle ramifié en C₃-C₄ et R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier éthyle.

Selon un quatrième mode de réalisation selon l'invention,

- 10 R désigne un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel R₁ représente un radical benzyle et R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier éthyle.

Selon un cinquième mode de réalisation selon l'invention,

- 15 R désigne un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel R₁ représente un radical benzyle et R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄, en particulier éthyle.

On peut en particulier citer les composés suivants :

20

Ex	R	R1	R2	NOM
1	CHR ₁ -COOR ₂	-CH ₂ OH	-C ₂ H ₅	ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-hydroxy propanoïque, en particulier son chlorhydrate
2	CHR ₁ -COOR ₂	isopropyl	-C ₂ H ₅	ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-méthyl butanoïque, en particulier son chlorhydrate
3	CHR ₁ -COOR ₂	-CH ₂ CO ₂ Et	-C ₂ H ₅	ester diéthylique du diacide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-

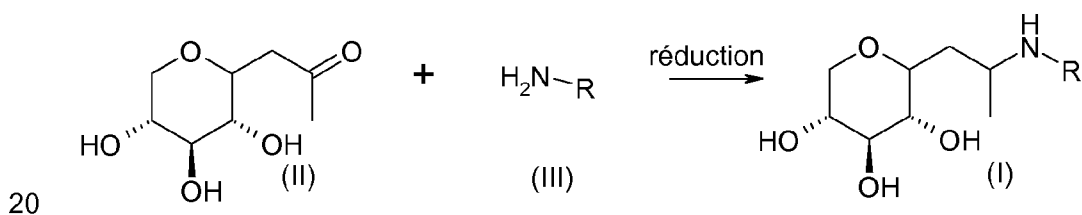
				xylopyranoside) éthyl]-amino 1,4-butanoïque, en particulier son chlorhydrate
4	CHR ₁ -COOR ₂	-CH(OH)Me	-CH ₃	ester méthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-hydroxy butanoïque, en particulier son chlorhydrate
5	CHR ₁ -COOR ₂	-CH ₂ Ph	-C ₂ H ₅	ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-phényl propanoïque, en particulier son chlorhydrate
6	C ₁₂ H ₂₅	-	-	1-[2-(dodécylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)
7	CHR ₁ -COOR ₂	-CH ₂ (4-OH-Ph)	-C ₂ H ₅	ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-(4-hydroxy phényl) propanoïque, en particulier son chlorhydrate
8	C ₁₆ H ₃₃	-	-	1-[2-(hexadécylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)
9	C ₈ H ₁₇	-	-	1-[2-(octylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)
10	C ₆ H ₁₃			1-[2-(hexylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)
11	C ₃ H ₇			1-[2-(propylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)

Les composés de formule (I) décrits précédemment peuvent également se présenter sous forme de sels, de solvates ou d'isomères optiques.

- 5 Comme sels des composés de formule (I), on peut citer les sels d'acides minéraux, tels que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide phosphorique, l'acide borique; ainsi que les sels d'acides organiques, tels que l'acide propionique, l'acide acétique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide lactique, l'acide glycolique, l'acide citrique et
10 l'acide tartrique.

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

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



par réaction de la C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one (II) (composé décrit à l'exemple 1 de la demande WO 02/051828) avec une amine R-NH₂ (III) dans laquelle R désigne un radical tel que défini précédemment dans les composés
25 de formule (I), notamment à une température comprise entre 15 et 60°C, de préférence à 25°C, dans un solvant polaire tel que l'éthanol; l'isopropanol, le méthanol, en présence de cyanoborohydrure de sodium de préférence en présence d'un acide organique (par exemple l'acide acétique) ou minéral (par exemple l'acide chlorhydrique), et d'un desséchant comme le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium, ou un tamis moléculaire 4A, pendant 1 à 10
30 heures.

Le cyanoborohydrure de sodium peut être remplacé par du palladium sur charbon suivi d'une étape d'hydrogénation en présence d'hydrogène sous pression.
35

Le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite et purifié par exemple sur gel de silice, de manière à obtenir le produit recherché.

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

- 5 Le composé de formule (I) peut être présent dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques, en une quantité qui peut être comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 à 5% en poids, notamment entre 0,5 à 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 10 La composition comprend en outre un milieu physiologiquement acceptable, qui sera préférentiellement un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement, notamment dermatologiquement, acceptable, c'est-à-dire sans odeur, couleur ou aspect désagréable, et qui ne génère pas de picotement, tiraillement ou rougeur inacceptable pour l'utilisateur. En particulier la composition est adaptée à une application topique sur la peau.

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

20

La composition selon l'invention peut alors comprendre tous les adjuvants cosmétiques usuellement employés dans le domaine d'application envisagée. On peut notamment citer l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools en C₁-C₆ et les esters d'acide carboxylique en C₂-C₁₀; les huiles hydrocarbonées, les huiles siliconées, les huiles fluorées, les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants, les actifs cosmétiques ou dermatologiques, les filtres UV, les polymères filmogènes, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

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

Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse de la composition, ou dans des vésicules lipidiques.

- 30 En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis par l'homme du métier de manière telle que les propriétés avantageuses des composés selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

- 40 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja),

les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

5

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

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

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

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

Les agents photoprotecteurs organiques peuvent notamment être choisis parmi: les anthranilates, en particulier l'anthranilate de menthyle; les benzophénones, en particulier la benzophénone-1, la benzophénone-3, la benzophénone-5, la benzophénone-6, la benzophénone-8, la benzophénone-9, la benzophénone-12, et préférentiellement la Benzophénone-3 (Oxybenzone), ou la Benzophénone-4 (Uvinul MS40 de BASF); les benzylidènes-camphres, en particulier le 3-benzylidène-camphre, l'acide benzylidénecampho-sulfonique, le benzalkoniumméthosulfate de camphre, le polyacrylamidométhylbenzylidène camphre, l'acide téréphthalylidène di-camphre sulfonique, et préférentiellement le 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300 de Merck); les benzimidazoles, en particulier le benzimidazilate (Neo Heliopan AP de Haarmann et Reimer), ou l'acide phénylbenzimidazole sulfonique (Eusolex 232 de Merck); les benzotriazoles, en particulier le drométrizole trisiloxane, ou le méthylène bis-benzotriazolyltétraméthylbutylphénol (Tinosorb M de Ciba); les cinnamates, en particulier le cinoxate, le DEA méthoxycinnamate, le méthylcinnamate de diisopropyle, le glycéryl éthylhexanoate de diméthoxycinnamate, le méthoxycinnamate d'isopropyle, le cinnamate d'isoamyle, et préférentiellement l'éthocrylène (Uvinul N35 de BASF), l'octylméthoxycinnamate (Parsol MCX de Hoffmann La Roche), ou l'octocrylène (Uvinul 539 de BASF); les dibenzoylméthanes, en particulier le butyl méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789); les imidazolines, en particulier l'éthylhexyl diméthoxybenzylidène dioximidazoline; les PABA, en particulier l'éthyl Dihydroxypropyl PABA, l'éthylhexyldiméthyl PABA, le glycéryl PABA, le PABA, le PEG-25 PABA, et préférentiellement la diéthylhexylbutamido-triazone (Uvasorb HEB de 3V Sigma), l'éthylhexyltriazone (Uvinul T150 de BASF), ou l'éthyl PABA (benzocaïne); les salicylates, en particulier le salicylate de dipropylèneglycol, le salicylate d'éthylhexyle, l'homosalate, ou le TEA salicylate; les triazines, en particulier l'anisotriazine (Tinosorb S de Ciba); le drométrizole trisiloxane.

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

Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans le domaine cosmétique ou dermatologique, et notamment sous forme d'une solution aqueuse ou hydroalcoolique, éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique; de gel aqueux ou huileux. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. On préfère uti-

liser selon cette invention une composition sous la forme d'une émulsion notamment huile-dans-eau.

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

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

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

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

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

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

35

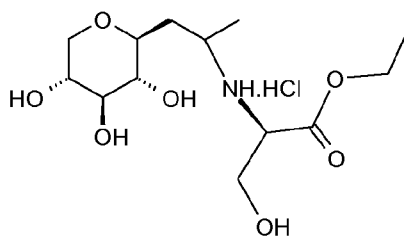
L'invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique telle que définie ci-dessus ou d'un composé de formule (I) tel que décrit précédemment, pour prévenir et/ou traiter cosmétiquement les signes cutanés du vieillissement, notamment les signes cutanés choisis parmi la peau ridée,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

la peau présentant une altération dans la cohésion de ses tissus, la peau amincie, et la peau présentant une altération de son aspect de surface.

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

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

Exemple 1 : Synthèse du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-hydroxy propanoïque



Ce composé comprend un groupe R qui est le reste d'un résidu sérine.

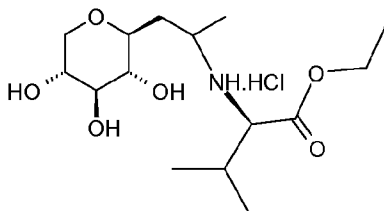
Dans 20 ml d'éthanol, on a fait réagir 2 g (11,8 mmol, 1 eq) du chlorhydrate de l'ester éthylique de la sérine avec 2,98 g (15,7 mmol, 1,33 eq) de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,99 g de NaBH₃CN (15,7 mmol, 1,33 eq), 0,7 ml d'acide acétique (11,8 mmol, 1 eq) et 2 spatules de sulfate de sodium pendant 12 heures à température ambiante (25 °C).

A l'issue de la réaction, le milieu réactionnel a été filtré, concentré sous vide puis purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol)

On a obtenu 300 mg de produit (rendement 23%) sous forme d'une poudre blanche.

Les spectres RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

Exemple 2 : Synthèse du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-méthyl butanoïque



Ce composé comprend un groupe R qui est le reste d'un résidu valine.

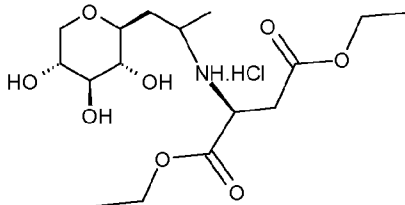
- 5 Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 2 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de valine, 2,79 g de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,917 g de NaBH₃CN, 0,65 ml d'acide acétique, et 2 spatules de sulfate de sodium, dans 25 ml d'éthanol.
- 10 On a obtenu 800 mg (rendement 23 %) de produit sous forme d'une huile jaune claire.

Les spectres RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

15

Exemple 3 : Synthèse du chlorhydrate de l'ester diéthylique du diacide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 1,4-butanoïque

20



Ce composé comprend un groupe R qui est le reste d'un résidu acide aspartique.

25

Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 2 g de chlorhydrate du diester éthylique d'acide aspartique, 2,24 g de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,741 g de NaBH₃CN, 0,53 ml d'acide acétique, et 2 spatules de sulfate de sodium, dans 20 ml d'éthanol.

30

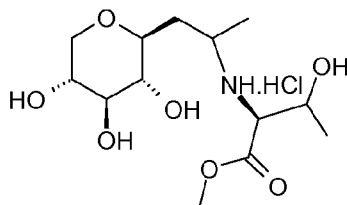
On a obtenu 940 mg (rendement 29 %) de produit sous forme d'une huile incolore.

Les spectres RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

35

Exemple 4 : Synthèse du chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-hydroxy butanoïque

5



Ce composé comprend un groupe R qui est le reste d'un résidu thréonine.

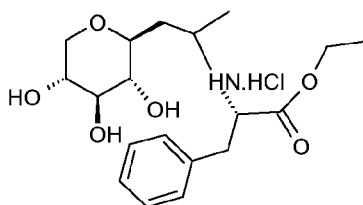
- 10 Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 0,5 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de thréonine, 0,75 g de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,25 g de NaBH₃CN, 70 μl d'acide acétique, et 1 spatules de sulfate de sodium, dans 7 ml d'éthanol.
- 15 On a obtenu 199 mg (rendement 22 %) de produit sous forme d'une poudre blanche.

Les spectres RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

20

Exemple 5 : Synthèse du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β-D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-phényl propanoïque

25

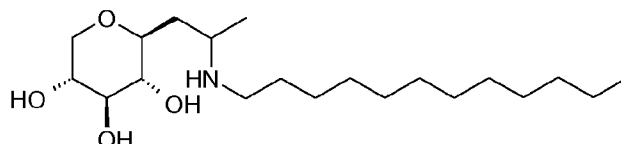


Ce composé comprend un groupe R qui est le reste d'un résidu phénylalanine.

- 30 Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 3,5 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de phénylalanine, 2,65 g de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 1,02 g de NaBH₃CN, 0,73 ml d'acide acétique, et 2 spatules de sulfate de sodium, dans 30 ml d'éthanol.
- 35 On a obtenu 3,9 g (rendement 69 %) de produit sous forme d'une poudre blanche.

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

5 Exemple 6 : Synthèse du 1-[2-(dodécylamino)-propyl]-C- β -D-xylopyranose)



10

Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 2,97 g de dodécylamine, 2,70 g de C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 1,02 g de NaBH_3CN , 0,9 ml d'acide acétique, et 2 spatules de sulfate de sodium, dans 30 ml d'éthanol.

15

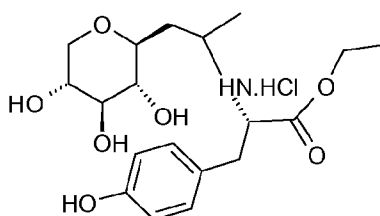
On a obtenu 2,3 g (rendement 41 %) de produit sous forme d'une cire blanche.

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

20

Exemple 7 : Synthèse du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 2R-[1-méthyl 2- (C- β -D-xylopyranoside) éthyl]-amino 3-(4-hydroxy phényl) propanoïque

25



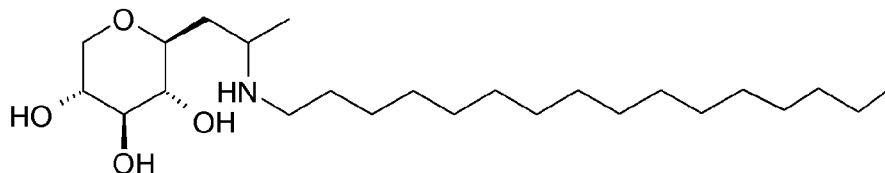
Ce composé comprend un groupe R qui est le reste d'un résidu tyrosine.

30 Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 2 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de tyrosine, 2,06 g de C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,68 g de NaBH_3CN , 0,48 ml d'acide acétique, et 2 spatules de sulfate de sodium, dans 25 ml d'éthanol.

35 On a obtenu 800 mg (rendement 23 %) de produit sous forme d'une huile orange.

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

5 **Exemple 8 : Synthèse du 1-[2-(hexadécylamino)-propyl]-C- β -D-xylopyranose)**



10

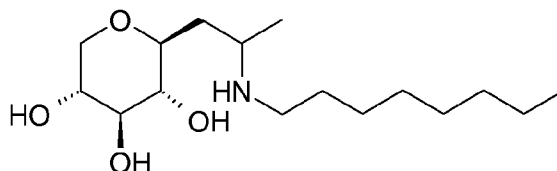
Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 1,3 g d'hexadécylamine, 1 g de C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,36 g de NaBH_3CN , 0,3 ml d'acide acétique, et 1 spatule de sulfate de sodium, dans 11 ml d'éthanol.

15

On a obtenu 1,77 g (rendement 87 %) de produit sous forme d'une gomme blanche.

20 Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

Exemple 9 : Synthèse du 1-[2-(octylamino)-propyl]-C- β -D-xylopyranose)

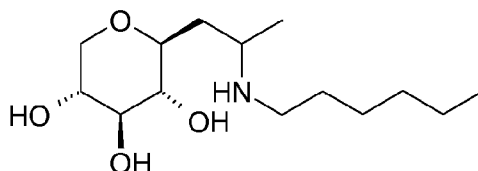


25

30 Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 1 en utilisant 0,81 g d'octylamine, 1 g de C- β -D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,36 g de NaBH_3CN , 0,3 ml d'acide acétique, et 1 spatule de sulfate de sodium, dans 11 ml d'éthanol.

On a obtenu 0,9 g (rendement 57 %) de produit sous forme d'une gomme blanche.

35 Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

Exemple 10 : Synthèse du 1-[2-(hexylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)

- 5 Dans 50 ml d'éthanol, on a fait réagir 1,2 g (12 mmol) d'hexylamine avec 1,9 g (10 mmol) de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,2 g de catalyseur au palladium supporté à 10 % sur du charbon (0,1 eq), 0,2 g d'acide acétique. Le mélange a été ensuite hydrogéné sous une pression d'hydrogène à $5,06 \times 10^5$ Pa (5 atmosphères) pendant 40 heures.

10

A l'issue de la réaction, le milieu réactionnel a été filtré, concentré sous vide puis purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol)

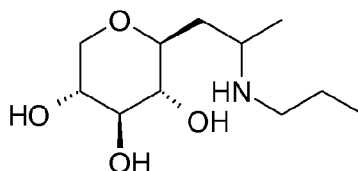
- On a obtenu 402 mg de produit (rendement 15 %) sous forme d'une huile jaune.

15

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

Exemple 11 : Synthèse du 1-[2-(propylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose)

20



- 25 Le composé a été préparé selon le procédé de synthèse décrit à l'exemple 10 en utilisant 1,2 eq de propylamine, 1 eq de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, 0,1 eq de catalyseur au palladium supporté à 10 % sur du charbon, 1,2 eq d'acide acétique, dans l'éthanol.

On a obtenu 500 mg (rendement 25 %) de produit attendu.

30

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

35 **Exemple 12**

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

- L'étude est faite par mesure de l'incorporation de glucosamine radioactive dans
- 5 la matrice néosynthétisée par des cultures de fibroblastes dermiques humains normaux ou par des kératinocytes. L'incorporation de glucosamine radioactive indique une néosynthèse spécifique de glycosaminoglycannes *via* une incorporation de la forme acétylée de cette glucosamine.
- 10 Les cultures de fibroblastes sont effectuées selon les méthodes classiques de culture cellulaire, à savoir en milieu DMEM vendu par la société Gibco, en présence de L-glutamine (2 mM), de pénicilline (50 UI/ml) et de 10% de sérum de veau foetal (Gibco).
- 15 Les cultures de kératinocytes sont effectuées en milieu Keratinocyte-SFM vendu par la société Gibco, en présence d'EGF (Epidermal Growth Factor) (0,25 ng/ml), d'extrait pituitaire (25 µg/ml) et de gentamycine (25 µg/ml).
- Les fibroblastes et les kératinocytes ont été cultivés en plaques de 96 puits. A
- 20 confluence, le milieu de culture a été remplacé par du milieu de culture adéquat contenant ou non (témoin) le composé à tester ou la référence, puis les cellules ont été incubées pendant 48 heures. Le marqueur radioactif 35 S-sulfate a été ajouté (40 µCi final) et les cellules ont été incubées pendant 24 heures supplémentaires. Toutes les conditions ont été réalisées 3 fois.
- 25 Les glycosaminoglycannes de la matrice extracellulaire ont été extraits avec un volume tampon chaotrope (Tris/HCl 50 mM, guanidine 4 M, EDTA 5 mM, pH 8,0).
- Les GAGs sulfatés ont été purifiés par chromatographie d'échanges d'ions :
- 30 absorption des molécules anioniques sur billes de Q-Sépharose dans des conditions de forte stringence, désorption des molécules peu et moyennement anioniques avec une solution urée 6 M NaCl 0,2 mM, puis lavages.
- La radioactivité incorporée dans les molécules très cationiques restées sur le support (GAGs majoritairement) a été mesurée par scintillation liquide.
- 35 Les résultats sont évalués par apport à un témoin constitué par des cellules n'ayant pas été traitées avec un composé de formule (I).
- Un témoin positif (TGFβ à 10 ng/ml) connu pour stimuler la synthèse des GAGs est introduit dans le test effectué sur fibroblastes comme référence positive .
- Un témoin positif (CaCl₂ à 1,4 mM) connu pour stimuler la synthèse des GAGs
- 40 est introduit dans le test effectué sur kératinocytes comme référence positive .

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

On a effectué 3 essais pour le composé testé.

5

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

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

10

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

n étant le nombre d'essais effectués.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

15

Traitement sur fibroblastes		Valeur moyenne	esm	n	%	p
Contrôle (milieu de culture)		2332	7	3-3	100-100	0,01 à 0,05
Contrôle positif (TGFβ)		4062	9	3-3	174	<0,001
Composé de l'exemple 5	0,37 mM	14373	24	3	616	<0,001
	1,11 mM	14111	22	3	605	<0,001

Traitement sur kératinocytes		Valeur moyenne	esm	n	%	p

Contrôle (milieu de culture)		4526	4	3-3	100-100	0,01 à 0,05
Contrôle positif (CaCl ₂)		5273	3	3-3	117	0,001 à 0,01
Composé de l'exemple 5	66 µM	21975	14	3	438	<0,001
	200 µM	29007	2	3	570	<0,001

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

n : nombre d'essais effectués

5 p : intervalle de confiance

esm : écart type de la moyenne

Dans un autre plan d'expérience, on a évalué les composés des exemples 10 et 11 en comparaison avec 3 composés ne faisant pas partie de l'invention.

10

Traitement sur fibroblastes		Valeur moyenne	esm	n	%
Contrôle (milieu de culture)		2518	2	2	100
Composé de l'exemple 10	0,1 mM	13925	6	2	553
	1 mM	14992	35	2	595

Composé de l'exemple 11	0,1 mM	3197	8	2	127
	1 mM	11109	0	2	441
1-[2-amino-propyl]-C- β-D-xylopyranose (composé décrit dans WO 02/051828)	0,1 mM	2301	9	2	91
	1 mM	3507	17	2	139
1-[2-(méthylamino)- propyl]-C-β-D- xylopyranose (composé hors invention)	0,1 mM	2569	6	2	102
	1 mM	2659	6	2	106
1-[2-(3-hydroxy- propylamino)-propyl]- C-β-D-xylopyranose (composé de l'exemple 9 du WO 02/051828)	0,1 mM	2856	1	2	113
	1 mM	3039	0	2	121

Traitement sur kératinocytes		Valeur moyenne	esm	n	%
Contrôle (milieu de culture)		4526	4	2	100
Composé de l'exemple 10	0,1 mM	54897	8	2	427
	1 mM	32733	0	2	255

Composé de l'exemple 11	0,1 μ M	14408	7	2	112
	1 μ M	45124	6	2	351
1-[2-amino-propyl]-C- β -D-xylopyranose (composé décrit dans WO 02/051828)	0,1 mM	14465	6	2	113
	1 mM	28870	11	2	225
1-[2-(méthylamino)- propyl]-C- β -D- xylopyranose (composé hors invention)	0,1 mM	11922	6	2	93
	1 mM	17916	11	2	139
1-[2-(3-hydroxy- propylamino)-propyl]- C- β -D-xylopyranose (composé de l'exemple 9 du WO 02/051828)	0,1 mM	12660	1	2	99
	1 mM	18691	5	2	145

Les résultats obtenus montrent de façon significative que les composés 5 , 10 et 11 sont très efficaces pour augmenter la synthèse des GAGs sulfatés.

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

Exemple 13

- 10 On prépare une crème de soin du visage de type émulsion huile-dans-eau, comprenant (% en poids) :
- composé de l'exemple 5 0,005%

	stéarate de glycérol	2%
	polysorbate 60 (Tween 60 de ICI)	1%
	acide stéarique	1,4%
	triéthanolamine	0,7%
5	carbomer	0,4%
	fraction liquide du beurre de karité	12%
	perhydrosqualène	12%
	antioxydant	qs
	parfum, conservateur	qs
10	eau	qsp 100%
Une composition similaire est préparée avec les composés des exemples 1 à 4 et 6 à 11.		

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

Exemple 14

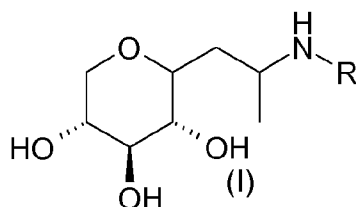
On prépare un gel anti-âge pour la peau comprenant (% en poids) :		
20	composé de l'exemple 5	2%
	hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules)	1%
	antioxydant	qs
	parfum, conservateur	qs
	isopropanol	40%
25	eau	qsp 100%
Une composition similaire est préparée avec le composé des exemples 1 à 4 et 6 à 11.		

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

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I):

5

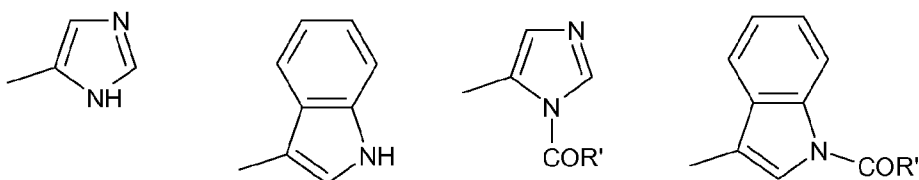


dans laquelle R représente :

- un radical alkyle linéaire en C₂-C₁₈, ou
- 10 - un radical alkyle cyclique en C₃-C₁₈, ou
- un radical alkyle ramifié en C₃-C₁₀, ou
- un radical -CHR₁-COOR₂ dans lequel :

- R₁ représente H ou un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆ ou
- 15 ramifié en C₃-C₆, ledit radical pouvant être éventuellement (i) substitué par au moins un groupement choisi parmi =NH, -NH₂, -NHR', -NR'₂, =O, -OH, -OR', -SH, -SR', COOR', phényle, phényle substitué par OH ou OR',

20



et/ou (ii) interrompu par un groupement -NH-, -N(COR')- ou -S-;
avec R' désignant un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆, ou

25 ramifié en C₃-C₆;

R₂ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₆, cyclique en C₃-C₆ ou ramifié en C₃-C₆ ;

ainsi que leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques.

30 2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R représente :

- un radical alkyle linéaire en C₂-C₁₆ , ou

- un radical $-\text{CHR}_1-\text{COOR}_2$ dans lequel R_1 représente un radical alkyle linéaire en C_1-C_4 ou ramifié en C_3-C_4 , éventuellement substitué par un groupement $-\text{OH}$, COOR' , phényle, phényle substitué par OH , R' représentant un radical alkyle linéaire en C_1-C_4 ou un radical ramifié en C_3-C_4 ;
- 5 R_2 représente un radical alkyle linéaire en C_1-C_4 , ou un radical ramifié en C_3-C_4 .

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

- 10 - un radical alkyle linéaire en C_2-C_{16} , ou
- un radical $-\text{CHR}_1-\text{COOR}_2$ dans lequel R_1 un radical alkyle linéaire en C_1-C_2 ou ramifié en C_3-C_4 , éventuellement substitué par un groupement $-\text{OH}$, un radical $-\text{benzyle}$, un radical hydroxy benzyle, un radical $-\text{CH}_2-\text{COOR}'$, R' représentant un radical alkyle linéaire en C_1-C_4 .

15

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

- ester éthylique de l'acide $2\text{R}-[1\text{-méthyl } 2\text{-}(\text{C-}\beta\text{-D-xylopyranoside})\text{ éthyl}]\text{-amino } 3\text{-hydroxy propanoïque}$;
 - 20 - ester éthylique de l'acide $2\text{R}-[1\text{-méthyl } 2\text{-}(\text{C-}\beta\text{-D-xylopyranoside})\text{ éthyl}]\text{-amino } 3\text{-méthyl butanoïque}$;
 - ester diéthylique du diacide $2\text{R}-[1\text{-méthyl } 2\text{-}(\text{C-}\beta\text{-D-xylopyranoside})\text{ éthyl}]\text{-amino } 1,4\text{-butanoïque}$;
 - 25 - ester méthylrique de l'acide $2\text{R}-[1\text{-méthyl } 2\text{-}(\text{C-}\beta\text{-D-xylopyranoside})\text{ éthyl}]\text{-amino } 3\text{-hydroxy butanoïque}$;
 - ester éthylique de l'acide $2\text{R}-[1\text{-méthyl } 2\text{-}(\text{C-}\beta\text{-D-xylopyranoside})\text{ éthyl}]\text{-amino } 3\text{-phényl propanoïque}$;
 - $1\text{-}[2\text{-(dodécylamino)-propyl}]\text{-C-}\beta\text{-D-xylopyranose}$;
 - 30 - ester éthylique de l'acide $2\text{R}-[1\text{-méthyl } 2\text{-}(\text{C-}\beta\text{-D-xylopyranoside})\text{ éthyl}]\text{-amino } 3\text{-(4-hydroxy phényl) propanoïque}$;
 - $1\text{-}[2\text{-(hexadécylamino)-propyl}]\text{-C-}\beta\text{-D-xylopyranose}$;
 - $1\text{-}[2\text{-(octylamino)-propyl}]\text{-C-}\beta\text{-D-xylopyranose}$;
 - $1\text{-}[2\text{-(hexylamino)-propyl}]\text{-C-}\beta\text{-D-xylopyranose}$;
 - 35 - $1\text{-}[2\text{-(propylamino)-propyl}]\text{-C-}\beta\text{-D-xylopyranose}$;
- et leurs sels, leurs solvates, et leurs isomères optiques.

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

40

6. Composition selon la revendication précédente, dans laquelle le composé de formule (I) est présent, seul ou en mélange, en une quantité comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 à 5% en poids, notamment entre 0,5 à 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 5
7. Composition selon l'une des revendications 5 ou 6, dans laquelle le milieu physiologiquement acceptable comprend au moins un adjuvant cosmétique choisi parmi l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools en C₁-C₆ et les esters d'acide carboxylique en C₂-C₁₀; les huiles hydrocarbonées, les huiles siliconées, les huiles fluorées, les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants, les actifs cosmétiques ou dermatologiques, les filtres UV, les polymères filmogènes, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.
- 10
8. Composition selon l'une des revendications 5 à 7, dans laquelle le milieu physiologiquement acceptable comprend au moins un composé choisi parmi: les agents desquamants; les agents hydratants; les agents dépigmentants ou propigmentants; les agents anti-glycation; les inhibiteurs de NO-synthase; les agents stimulant la synthèse de macromolécules dermiques ou épidermiques et/ou empêchant leur dégradation; les agents stimulant la prolifération des fibroblastes et/ou des kératinocytes ou stimulant la différenciation des kératinocytes; les agents myorelaxants et/ou les agents dermo-décontractants; les agents tenseurs; les agents anti-pollution et/ou anti-radicalaire; les agents agissant sur la microcirculation; les agents agissant sur le métabolisme énergétique des cellules; et leurs mélanges.
- 15
9. Composition selon l'une des revendications 6 à 8, se présentant sous forme d'une composition anti-âge, notamment de soin destinée à lutter contre les signes extérieurs du vieillissement cutané.
- 20
10. Procédé de traitement cosmétique non thérapeutique de la peau, comprenant l'application sur la peau, d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 6 à 9.
- 25
11. Procédé selon la revendication précédente dans lequel la composition est appliquée sur la peau mature et/ou ridée.
- 30
12. Utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 6 à 9, pour améliorer la fermeté de la peau.
- 35
- 40

13. Utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 6 à 9, pour prévenir et/ou traiter cosmétiquement les signes cutanés du vieillissement.