

ROYAUME DE BELGIQUE

# BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1001278A3

NUMERO DE DEPOT : 8800743

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 12 Septembre 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 29 Juin 1988 à 14h00  
à l' Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : L'OREAL S.A.  
rue Royale 14, PARIS(FRANCE)

représenté(e)s par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la  
Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

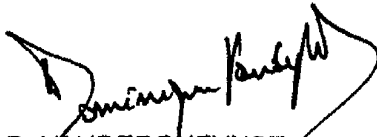
un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes  
annuelles, pour : COMPOSITION COSMETIQUE.

INVENTEUR(S) : Philippossian Georges, avenue de Valmont 18, Lausanne (CH);Laugier  
Jean-Pierre, rue des Gouttières 22, Antony (FR);Ayache Lilliane, rue de Charenton 277,  
Paris (FR)

Priorité(s) 30.06.87 LU LUA 86934

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité  
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de  
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 12 Septembre 1989  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
D. VANDERGHEYNST  
Conseiller-adjoint à l'Office  
de la Propriété Industrielle

## Composition cosmétique

La présente invention a pour objet une composition cosmétique pour la peau, notamment une composition à action amincissante et anti-cellulitique.

5 La cellulite est la résultante d'une inflammation qui se traduit par une augmentation plus ou moins importante du volume des adipocytes situés à la partie profonde du derme.

Cette augmentation est due à un excès de graisses à l'intérieur de ces cellules, stockées sous forme de triglycérides. L'hypertrophie globale des cellules grasses provoque une augmentation de l'épaisseur de la peau dans les régions cellulitiques.

10 On observe également un phénomène connu sous l'appellation de "peau d'orange" qui correspond à un étirement des cloisons membranaires dans l'hypoderme.

Enfin, la souplesse de la peau cellulitique est modifiée à cause d'une rétention hydrique importante au niveau du derme.

15 Il existe, au sein de la cellule adipeuse, un système enzymatique de dégradation qui agit sur les triglycérides de réserve.

L'enzyme, directement responsable de cette dégradation, donc de la lipolyse, se trouve à l'état inactif dans l'adipocyte, c'est la triglycéride lipase. Pour devenir actif, cet enzyme doit être soumis à l'action de l'AMP cyclique. C'est de la quantité de ce dernier que dépend l'intensité de la dégradation des graisses, donc de l'amincissement. Le taux d'AMP cyclique est le résultat d'un équilibre entre sa synthèse et sa dégradation.

25 L'enzyme responsable de la synthèse de l'AMP cyclique est l'adénylcyclase, celui responsable de sa dégradation est la phosphodiesterase.

30 Il en résulte que pour augmenter la quantité d'AMP cyclique, il faut donc agir soit sur l'adénylcyclase, soit sur la phosphodiesterase.

En effet, la phosphodiesterase détruit l'AMP cyclique en le transformant en 5'AMP, de telle sorte qu'il ne peut jouer le rôle d'activateur de la lipolyse.

35 Il importe donc d'inhiber l'action de la phosphodiesterase de façon à avoir un taux élevé d'AMP cyclique au niveau des adipocytes dans le but de stimuler l'activité lipolytique.

Plus précisément, l'inhibition de la phosphodiesterase empêche ou du moins limite la vitesse de dégradation de l'AMP cyclique, qui peut donc activer la triglycéride lipase.

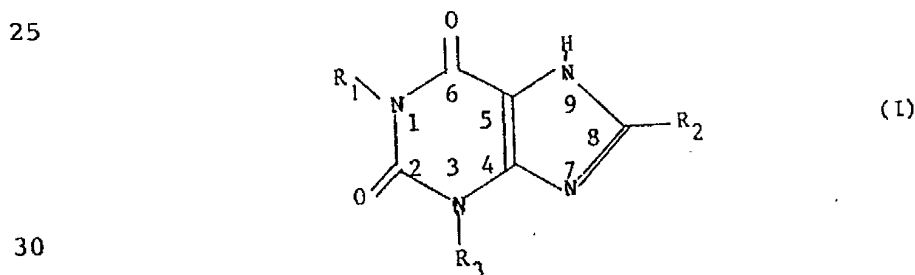
Celle-ci va transformer les triglycérides en acides gras libres et en glycérol. Les acides gras vont ainsi être libérés dans le courant sanguin et utilisés dans l'organisme comme source d'énergie.

Parmi les différents inhibiteurs de la phosphodiesterase qui ont été préconisés, on peut en particulier citer les bases xanthiques et plus particulièrement la théophylline, la caféine et la théobromine.

On vient maintenant de constater qu'il était possible d'obtenir une bonne inhibition de la phosphodiesterase en utilisant de nouveaux dérivés de la xanthine, notamment des 1-hydroxyalkylxanthines.

Les études qui ont été réalisées ont en effet permis de mettre en évidence que les 1-hydroxyalkylxanthines présentaient une action inhibitrice de la phosphodiesterase nettement supérieure à celle des bases xanthiques jusqu'ici utilisées.

La présente invention a donc pour objet, à titre de produit industriel nouveau, une composition cosmétique à action amincissante et anti-cellulitique contenant, dans un véhicule cosmétique approprié, en tant que composé actif, au moins une 1-hydroxyalkylxanthine correspondant à la formule générale suivante :



dans laquelle :

$R_1$  représente un groupe  $\omega$ -hydroxy-n-alkyle en  $C_2-C_5$  ou ( $\omega-1$ )-hydroxy-n-alkyle en  $C_3-C_5$ ,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle et,

$R_3$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , le nombre des atomes de carbone de  $R_1 + R_3$  étant compris entre 4 et 9,

et les sels desdits composés de formule (I).

Selon une forme de réalisation préférée, le composé actif des compositions selon l'invention est un composé de formule (I) dans laquelle  $R_3$  représente un radical propyle.

5 Parmi les composés actifs de formule (I), on peut en particulier citer les suivants :

- 1) 1-(2-hydroxyéthyl)-3-propylxanthine,
- 2) 1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutylxanthine,
- 3) 1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine,
- 10 4) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
- 5) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propyl-8-méthylxanthine,
- 6) 1-(2-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
- 7) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
- 8) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-méthylxanthine,
- 15 9) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-éthylxanthine,
- 10) 1-(3-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
- 11) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutylxanthine,
- 12) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine,
- 13) 1-(3-hydroxybutyl)-3-méthylxanthine,
- 20 14) 1-(3-hydroxybutyl)-3-éthylxanthine,
- 15) 1-(3-hydroxybutyl)-3-éthyl-8-méthylxanthine,
- 16) 1-(3-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,
- 17) 1-(3-hydroxybutyl)-3-isobutylxanthine,
- 18) 1-(4-hydroxybutyl)-3-éthylxanthine,
- 25 19) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,
- 20) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propyl-8-méthylxanthine,
- 21) 1-(4-hydroxybutyl)-3-butylxanthine,
- 22) 1-(4-hydroxybutyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine,
- 23) 1-(4-hydroxypentyl)-3-méthylxanthine,
- 30 24) 1-(4-hydroxypentyl)-3-propylxanthine,
- 25) 1-(5-hydroxypentyl)-3-méthylxanthine,
- 26) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propylxanthine et
- 27) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-méthylxanthine.

35 Parmi les sels des composés de formule (I), on peut notamment citer les sels de métaux alcalins tels que le sodium, le potassium, les sels d'ammonium et d'amines organiques tels que les sels d'éthanolamine, de diéthanolamine ou d'isopropanolamine.

Les compositions cosmétiques selon l'invention contiennent de 0,01 à 5% et de préférence de 0,1 à 1% en poids d'au moins une 1-hydroxyalkylxanthine de formule (I) par rapport au poids total de la composition.

5 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous diverses formes, notamment, sous forme de lotions, d'émulsions, de gels anhydres ou hydroalcooliques, de gels émulsionnés ou encore sous forme de mousses aérosols.

10 Lorsque les compositions se présentent sous forme de lotions, c'est-à-dire plus particulièrement de solutions aqueuses, elles contiennent un agent solubilisant du composé actif tel que par exemple du benzoate de sodium ou encore du salicylate de triéthanolamine dans une proportion comprise entre 0,5 et 30% en poids.

15 Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsions, elles contiennent en plus du composé actif :  
- de 0,5 à 30% d'un agent solubilisant tel que mentionné ci-dessus,  
- de 3 à 50% d'au moins une huile végétale, minérale ou synthétique,  
- de 1 à 10% d'un alcool gras,  
20 - de 0,5 à 8% d'un acide gras en  $C_8-C_{18}$ ,  
- de 0,5 à 12% d'un agent émulsionnant anionique, non-ionique ou cationique,  
le reste étant constitué par de l'eau.

25 Parmi les huiles végétales ou animales, on peut citer par exemple l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de jojoba, le perhydrosqualène, l'huile de calophyllum, la lanoline et ses dérivés, l'huile de tournesol, l'huile de germes de blé, l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de pépins de raisin, l'huile de maïs, l'huile de noisette,  
30 le beurre de karité, la graisse de Shorea robusta, l'huile de palme, etc...

35 Parmi les huiles minérales, on peut citer par exemple l'huile de vaseline et parmi les huiles synthétiques, les palmittates d'éthyle et d'isopropyle, les myristates d'alkyle tels que le myristate d'isopropyle, de butyle, de cétyle, le stéarate d'hexyle, les triglycérides des acides octanoïque et décanoïque (par exemple le produit vendu sous la dénomination de "Miglyol" par la Société

Dynamit Nobel), le ricinoléate de cétyle, l'octanoate de stéaryle (huile de Purcellin) et le polyisobutène hydroxylé.

Parmi les alcools gras, on peut mentionner l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'alcool myristique, l'alcool hydroxystéarylique, l'alcool oléique ou l'alcool isostéarylique.

Parmi les acides gras, on peut citer l'acide stéarique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide oléique et l'acide linoléique.

Parmi les agents émulsionnants du type anionique, non-ioni-  
que ou cationique, ceux particulièrement préférés sont : les mono  
et diesters du glycérol polyoxyéthylénés ou non, les esters du  
Sorbitan polyoxyéthylénés ou non, commercialisés sous les dénominations de "TWEEN" et de "SPAN" par la Société I.C.I., les alcools gras polyoxyéthylénés vendus sous la dénomination de "BRIG" par la Société I.C.I. et les acides gras polyoxyéthylénés vendus sous la dénomination de "MIRJ" par la Société I.C.I..

Lorsque les compositions se présentent sous forme de gels limpides, ceux-ci peuvent être soit anhydres soit hydroalcooliques.

Lorsque les gels sont sous forme anhydre, ils contiennent :  
- de 5 à 90% d'un alcool tel que l'éthanol, et  
- de 0,2 à 5% d'un agent gélifiant.

Parmi les agents gélifiants, on peut notamment mentionner les dérivés de la cellulose telle que l'hydroxyéthylcellulose.

Lorsque les gels se présentent sous forme hydroalcoolique, ils contiennent :  
- de 5 à 70% d'un alcool tel que l'éthanol, et  
- de 0,2 à 3% d'un polymère carboxyvinyle tels que ceux vendus sous les dénominations de "Carbopol 934, 940 et/ou 941", préalablement neutralisés, le reste étant constitué par de l'eau.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir d'autres ingrédients conventionnels pour ces différents types de compositions, tels que par exemple des parfums, des colorants, des agents conservateurs, ou des émollients, etc.

La présente invention a également pour objet un procédé de traitement de la peau en vue d'une action amincissante, ce procédé consistant à appliquer en massant sur les parties du corps à trai-

ter, une quantité suffisante d'une composition selon l'invention.

Ce procédé de traitement par massage est plus particulièrement utilisé lorsque les compositions se présentent sous forme d'émulsions, de crèmes, de gels ou de mousses aérosols.

5 De façon générale, la durée du traitement est variable mais celui-ci donne des résultats tout-à-fait satisfaisants lorsqu'il est effectué pendant une période de 2 à 8 semaines, à raison d'une application par jour.

10 La présente invention a également pour objet un procédé particulier de traitement de la cellulite à l'aide des compositions selon l'invention se présentant sous forme de lotions, ce procédé consistant à appliquer sur la personne à traiter la technique dite d'électrophorèse transcutanée.

15 A ce propos, on rappellera que cette technique de traitement consiste à faire migrer au moyen d'un courant galvanique de faible intensité une substance ionisable à travers la peau et les tissus superficiels du derme pour obtenir une imprégnation de la zone conjonctive sous-dermique à traiter.

20 De façon à réaliser ce traitement, divers types d'appareils peuvent être utilisés, notamment l'appareil connu sous la dénomination de "PRESTI-6" commercialisé par la Société FRANCE MATERIEL.

25 Selon ce procédé, les électrodes sont recouvertes d'une couche d'ouate de cellulose et l'électrode traitante, imbibée de la composition selon l'invention est appliquée sur la partie du corps à traiter, l'électrode opposée étant appliquée sur une autre partie du corps.

30 Si le produit à ioniser est électro-négatif, l'électrode traitante porteuse du produit selon l'invention est reliée au pôle négatif de l'appareil.

Selon une forme particulière, il est possible d'imbiber à l'aide du produit selon l'invention les deux électrodes et d'inverser, au cours du traitement, le branchement des électrodes.

35 De façon générale, la durée des ionisations est de l'ordre de 10 minutes. L'intensité du courant peut varier de 4 à 6 milliam-pères selon la réaction cutanée des personnes à traiter.

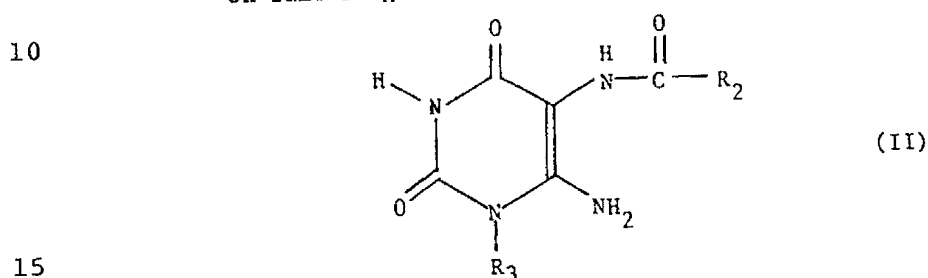
De façon préférentielle, ce traitement est réalisé à rai-

son de 3 ionisations par semaine et ceci pendant une durée de 4 à 8 semaines.

5 Les composés actifs utilisés dans les compositions selon l'invention peuvent être préparés selon l'une des méthodes décrites ci-après :

Méthode A)

On fait réagir un uracile de formule :

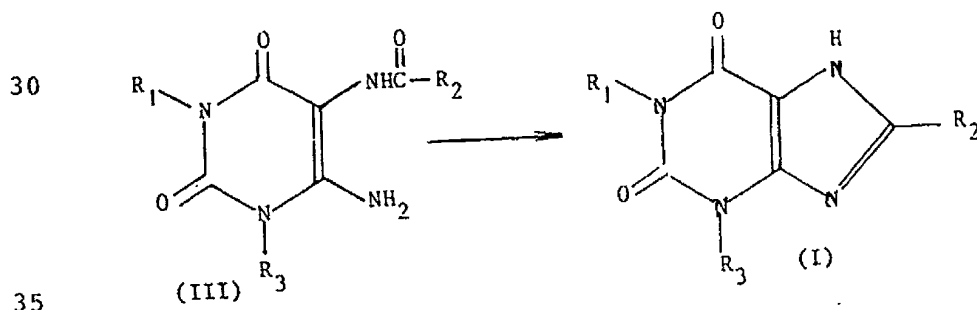


avec un agent alkylant de formule  $R_1-X$  où  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule générale (I), sauf que  $R_1$  est différent de  $\omega$ -hydroxybutyle et où X est un halogène, de préférence le brome dans un solvant mutuel des réactifs tels que par exemple le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) à une température comprise entre 20 et 40°C et en présence d'un hydroxyde alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium sous forme solide. La réaction est conduite de préférence dans le DMF à 20°C.

20

25

On opère ensuite la cyclisation du produit d'alkylation obtenu de formule (III) dans une solution d'hydroxyde alcalin entre 20 et 100°C selon le schéma réactionnel ci-dessous :



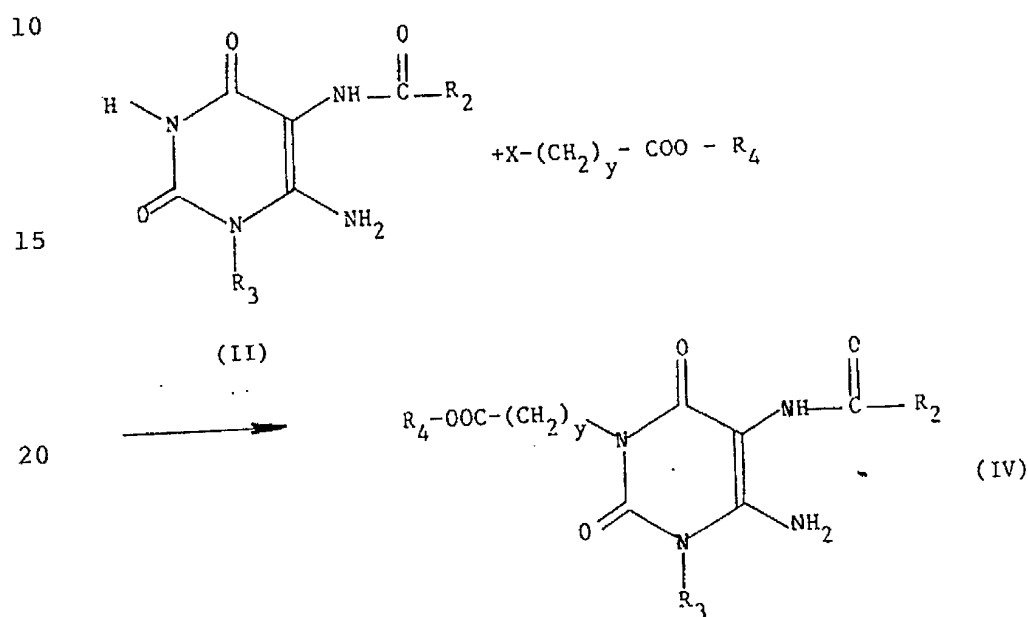
Bien qu'il soit possible d'isoler le dérivé de formule



générale (III), on préfère opérer directement la cyclisation sans isoler ou purifier celui-ci. A cet effet, on neutralise le milieu réactionnel et on évapore le solvant, puis on dissout le résidu dans une solution d'hydroxyde alcalin et on chauffe au reflux.

5 Méthode B)

Selon une variante, on effectue une alkylation de l'uracile (II) avec un agent contenant une fonction transformable en groupe hydroxyle, par exemple une fonction  $-COO-R_4$  selon le schéma réactionnel suivant :



dans lequel

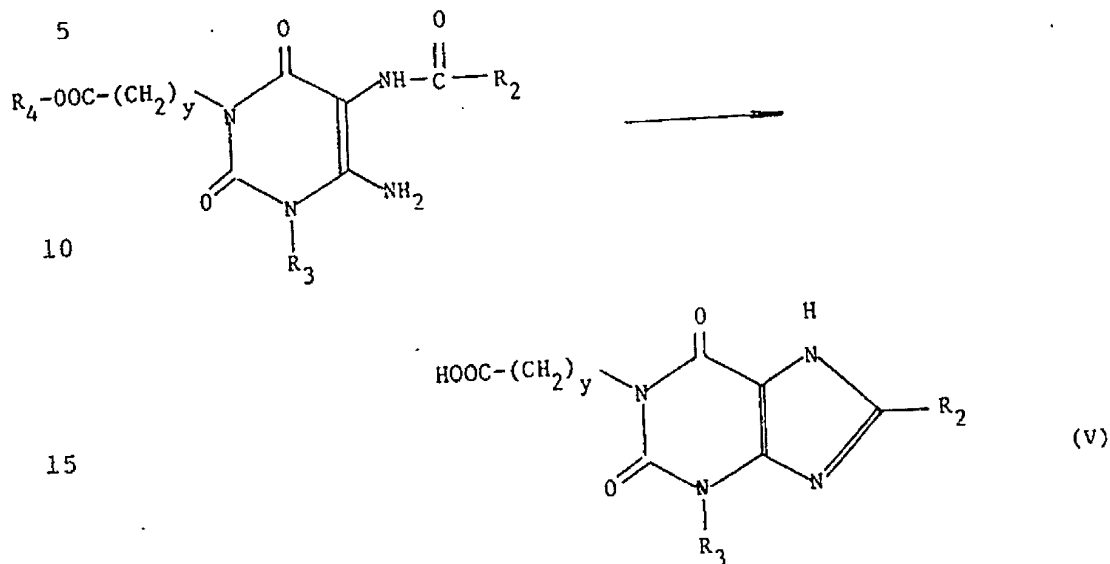
$R_2$ ,  $R_3$  et X sont comme définis ci-dessus,

y est compris entre 1 et 4 et

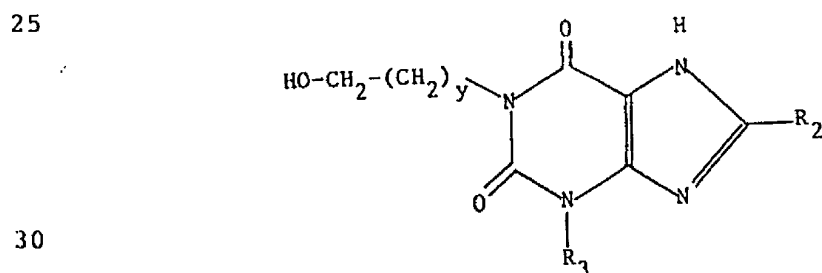
$R_4$  est un groupe alkyle.

Cette réaction d'alkylation se fait comme pour A) dans un solvant mutuel des réactifs tels que le DMF, le DMSO ou le HMPT à une température comprise entre 20 et 40°C et en présence d'un hydroxyde alcalin sous forme solide. On effectue ensuite une cyclisation et une hydrolyse concomittante de l'ester (IV) dans une

solution d'hydroxyde alcalin entre 20 et 100°C selon le schéma réactionnel suivant :



20 Bien qu'on puisse directement réduire l'acide (V) en alcool, on préfère réestérifier l'acide (V) avec un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou le propanol sous reflux pour obtenir l'ester correspondant qu'on réduit de manière connue, par exemple en présence de  $\text{LiAlH}_4$  dans du THF pour obtenir le produit suivant :

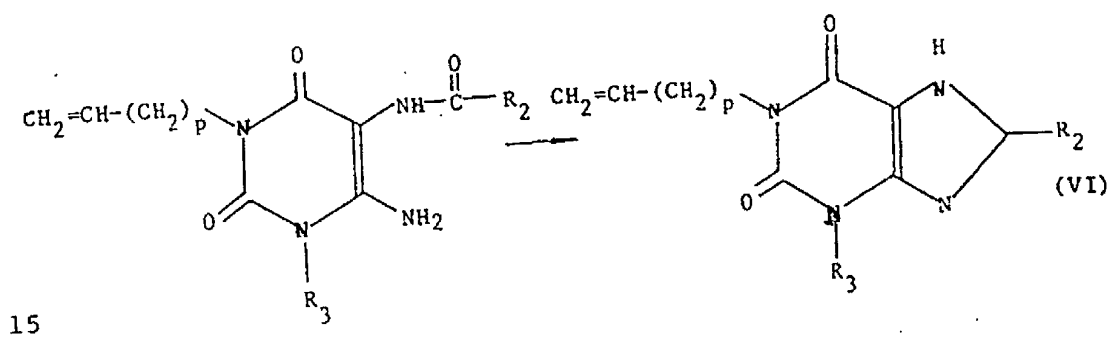


On voit donc que, selon cette deuxième méthode, on obtient toujours des  $\omega$ -hydroxyalkylxanthines.

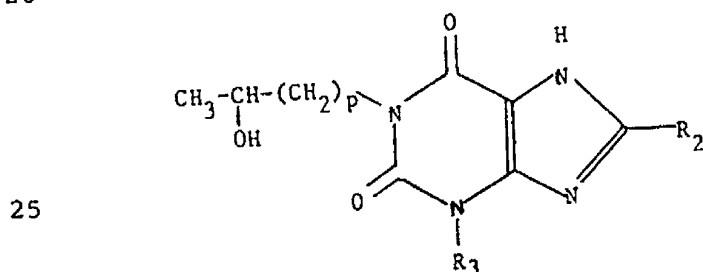
#### Méthode C)

35 Selon cette dernière méthode, on prépare des ( $\omega$ -1)-hydroxy-alkylxanthines en alkylant l'uracile de formule générale (II) ci-dessus avec un agent alkylant de formule  $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{X}$ , où  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$

et X sont comme définis ci-dessus et p est 1, 2 ou 3. L'alkylation se fait dans les mêmes conditions que selon les méthodes A) et B), à savoir dans un solvant mutuel des réactifs tels que le DMF, le DMSO ou le HMPT à une température comprise entre 20 et 40°C et en présence d'un hydroxyde alcalin sous forme solide. On effectue ensuite une cyclisation dans une solution d'hydroxyde alcalin entre 20 et 100°C selon le schéma réactionnel suivant :



20 Il reste finalement à hydrater la double liaison selon une addition de type Markownikoff pour obtenir le produit suivant :



Cette addition peut être réalisée selon deux variantes :

30 Variante A : au moyen d'acide sulfurique dilué à une température d'environ 100°C pendant plusieurs jours.

Variante B : par la méthode d'oxymercuration-démércuration réductive en présence d'acétate de mercure puis de NaBH<sub>4</sub>. (Larock, R.C.: Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis, Springer Verlag, Berlin, 1986, Chap. 2).

35 On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) ainsi que des exemples de compositions anti-cellulitiques selon l'invention.

EXEMPLE 11-(5-Hydroxypentyl)-3-propyl-8-méthylxanthine

(Méthode A, Composé No. 27)

On met en suspension, sous atmosphère d'azote, 22,6g  
5 (0,1mole) de 1-propyl-5-acétylamino-6-aminouracile (II)  
(R<sub>3</sub>=propyle, R<sub>2</sub>=méthyle) dans 200ml de diméthylformamide (DMF)  
anhydre. On ajoute 21,7g (0,13mole) de 5-bromo-1-pentanol, puis,  
sous agitation, on ajoute par portions de 1g à la fois à interval-  
les de 1 heure, 6g (0,15mole) de NaOH solide pulvérulent. Après la  
10 troisième addition, la suspension est complètement dissoute. On  
laisse reposer une nuit pour compléter la réaction. On évapore le  
solvant à l'évaporateur rotatif sous 13 Pa et à 40°C. Le résidu  
huileux, qui est l'uracile (III) (R<sub>1</sub>=5-hydroxypentyle, R<sub>3</sub>=propyle,  
R<sub>2</sub>=méthyle), qu'on ne purifie pas, est dissous dans 100ml de NaOH à  
15 10% et la solution chauffée au reflux pendant 2 heures. On refroidit  
dans un bain de glace et on neutralise la solution à pH 5 avec  
de l'acide acétique. On filtre le produit précipité, on le lave à  
l'eau froide, et on le sèche à l'étuve sous vide. On dissout dans  
20 500ml d'éthanol et on décolore la solution au charbon actif pendant  
une nuit. On précipite le produit par addition de 1 litre d'eau, on  
filtre et on répète le traitement au charbon actif. Le produit  
séché est recristallisé 2 fois par 120ml de dioxanne.

Rendement : 23,5g (80%) ; cristaux incolores ;

Point de fusion : 184-185°C.

25 EXEMPLE 21-(4-Hydroxybutyl)-3-butylxanthine

(Méthode B, Composé No. 21)

On met en solution, sous atmosphère d'azote, 11,3g  
(0,05mole) de 1-butyl-5-formylamino-6-aminouracile (II) (R<sub>3</sub>=butyle,  
30 R<sub>2</sub>=H) dans 200ml de DMF. On ajoute 10,6ml (0,075mole) de 4-bromobu-  
tyrate d'éthyle, puis sous bonne agitation 2g (0,05mole) de NaOH  
solide pulvérulent par portions de 0,5g chaque heure. L'addition  
terminée, on laisse réagir encore une nuit. On évapore le solvant  
et on dissout le résidu huileux de (IV)  
35 (substituant en position 1=-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt) dans 100ml de NaOH 10%. On  
chauffe cette solution pendant 1/2 heure au reflux. On refroidit,  
on neutralise à pH5 avec de l'acide acétique, on filtre et sèche le

précipité formé.

Rendement : 9,2g (60%) de xanthine (V) brute (substituant en position 1=-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>=butyle, R<sub>2</sub>=H).

5 Sans purifier, on estérifie le produit avec 200ml de méthanol contenant 1ml d'acide sulfurique concentré au reflux pendant 5 heures. On concentre la solution à petit volume et on ajoute 50ml d'eau. Le précipité d'ester qui se forme (substituant en position 1=-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOMe) est filtré, lavé et séché.

Rendement : 9g (93%).

10 Sans purifier, on dissout le produit dans 200ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, on refroidit entre 0 et -10°C et on ajoute goutte à goutte une solution contenant 2,13g (0,056mole) de LiAlH<sub>4</sub> dans 150ml de THF anhydre. L'addition terminée, on laisse encore réagir 2 heures à 0°C, puis on détruit l'excès de LiAlH<sub>4</sub> par  
15 addition de 50ml d'eau. On acidifie le mélange à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis on évapore le THF. La solution aqueuse résiduelle est extraite en continu dans du dichlorométhane une nuit. On sèche l'extrait organique et on évapore le solvant. Le résidu solide légèrement coloré (6,1g) est  
20 recristallisé 2 fois dans l'acétone.

Rendement : 4,6g (33% à partir de II) ; cristaux incolores ;

Point de fusion : 122-123°C.

### EXEMPLE 3

#### 1-(3-Hydroxybutyl)-3-isobutylxanthine

25 (Méthode C/Variante A, Composé No.17)

On dissout 11,3g (0,05mole) de 1-isobutyl-5-formyl-amino-6-aminouracile (II) (R<sub>3</sub>=isobutyle, R<sub>2</sub>=H) dans 200ml de DMF. On ajoute 8,8g (0,065mole) de 4-bromo-1-butène, puis, sous agitation, 3g (0,075mole) de NaOH en poudre par portions de 0,5g toutes  
30 les heures. On abandonne le mélange durant la nuit, puis on évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu brut dans 100ml de NaOH 10% et on chauffe 1/2 heure à reflux. On refroidit la solution, on neutralise à pH 5 avec de l'acide acétique, on filtre le précipité formé et on le sèche. On obtient 8,5g de produit solide brut (VI)  
35 (R<sub>5</sub>=3-butényle, R<sub>3</sub>=isobutyle, R<sub>2</sub>=H). On purifie ce produit par passage sur une colonne de silice (85g) en éluant avec du chloroforme : on obtient 6,5 g de produit incolore.

On chauffe à 100°C pendant 4 jours un mélange contenant 6g du composé précédent dans 100ml d'acide sulfurique 20%. On refroidit et neutralise à pH 5 avec de la potasse 50%. On évapore la solution à sec, on reprend le résidu dans 100ml d'éthanol absolu  
5 bouillant et on filtre l'insoluble. Le filtrat est débarrassé du solvant ; on obtient un résidu coloré (6,4g) qu'on passe sur une colonne de silice (650g) en éluant avec un gradient de chloroforme/méthanol (0-5% méthanol). La xanthine attendue est recristallisée 2 fois dans l'acétone.

10 Rendement : 4,5g (33% à partir de II) ;  
Point de fusion : 141-142°C.

#### EXEMPLE 4

1-(2-hydroxypropyl)-3-butylxanthine  
(Méthode C/Variante B, Composé No. 6).

15 On dissout 16g (0,050mole) d'acétate de mercure dans 250ml d'eau. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes 12,4g (0,05mole) de 1-allyl-3-butylxanthine (préparée comme ci-dessus à partir du 1-butyl-5-formyl-amino-6-aminouracile et de  
20 bromure d'allyle) dissoute dans 250ml de THF. Au bout de quelques minutes, un précipité se forme. On poursuit l'agitation pendant 30 minutes, puis on refroidit le mélange dans un bain de glace. On ajoute 68ml de NaOH 3N, puis goutte à goutte, 60ml d'une solution 0,5M fraîchement préparée de  $\text{NaBH}_4$  dans du NaOH 3N. L'addition terminée, on poursuit l'agitation durant encore 15 minutes. On  
25 neutralise à pH 4-5 avec du HCl 6N (environ 60ml). On sature la solution avec du NaCl et on extrait la xanthine par du dichlorométhane (3x200ml). On sèche l'extrait organique et on évapore le solvant : on obtient 12,9g de produit brut contenant 20% de produit de départ. On sépare les produits en passant le mélange sur  
30 une colonne de silice et en éluant avec du chloroforme le produit de départ, puis avec du chloroforme/méthanol (95/5) la xanthine hydroxylée (9,5g). On recristallise 2 fois dans l'eau : pour obtenir 8,5g (64%) de produit pur ;  
Point de fusion : 157-158°C.

Dans le Tableau I ci-après, on a précisé les méthodes de préparation des autres composés ainsi que leur point de fusion.

TABLEAU I

| Composé N° | Méthode de préparation | PF(°C)  | Solvant de recristallisation |
|------------|------------------------|---------|------------------------------|
| 1          | A                      | 178-179 | Acétone                      |
| 2          | A                      | 200-202 | Acétone                      |
| 3          | A                      | 227-229 | Chloroforme                  |
| 4          | C/variante B           | 150-152 | Chloroforme                  |
| 5          | C/variante A           | 196-197 | Méthanol                     |
| 7          | A                      | 145-146 | Méthanol                     |
| 8          | A                      | 221-222 | Méthanol                     |
| 9          | A                      | 196-198 | Eau                          |
| 10         | A                      | 111-112 | Eau                          |
| 11         | A                      | 159-160 | Acétone                      |
| 12         | A                      | 248-250 | Ethanol                      |
| 13         | C/variante A           | 200-201 | Acétone                      |
| 14         | C/variante A           | 217-218 | Eau                          |
| 15         | C/variante A           | 212-213 | Eau                          |
| 16         | C/variante A           | 163-164 | Acétone                      |
| 18         | B                      | 207-208 | Eau                          |
| 19         | B                      | 173-174 | Acétone                      |
| 20         | B                      | 192-193 | Eau                          |
| 22         | B                      | 211-212 | Méthanol                     |
| 23         | C/variante A           | 180-181 | Acétone                      |
| 24         | C/variante B           | 153-154 | Acétone                      |
| 25         | A                      | 190-191 | Eau                          |
| 26         | A                      | 151-152 | Eau                          |

EXEMPLES DE COMPOSITIONSEXEMPLE A

Liquide amincissant à ioniser

|   |                                                     |       |
|---|-----------------------------------------------------|-------|
|   | 1-(5-hydroxypentyl)-3 propyl-8- méthylxanthine..... | 0,2g  |
|   | Benzoate de sodium.....                             | 3,0g  |
| 5 | Conservateurs.....                                  | 0,2g  |
|   | Eau q.s.p.....                                      | 100 g |

Par application 4 fois par semaine durant 3 ou 4 semaines,  
on constate un excellent résultat sur la diminution de la cellulite  
aux cuisses, aux hanches et aux genoux.

10

EXEMPLE B

Emulsion huile-dans-l'eau amincissante

|    |                                                                                                                                                                        |       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|    | 1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-méthylxanthine.....                                                                                                                     | 0,5g  |
|    | Benzoate de sodium.....                                                                                                                                                | 3,0g  |
| 15 | Polyéthylène glycol 400.....                                                                                                                                           | 3,0g  |
|    | Propylène glycol.....                                                                                                                                                  | 4,0g  |
|    | Triéthanolamine.....                                                                                                                                                   | 0,6g  |
|    | Huile d'amande douce.....                                                                                                                                              | 2,0g  |
|    | Myristate d'isopropyle.....                                                                                                                                            | 1,0g  |
| 20 | Esters d'acides caprique/caprylique et d'alcools gras<br>en C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub> vendus sous la dénomination "Cétiol LC-DEO"<br>par la Société HENKEL..... | 1,0g  |
|    | Alcool cétylique.....                                                                                                                                                  | 3,0g  |
|    | Acide stéarique.....                                                                                                                                                   | 3,0g  |
| 25 | Mono et distéarate de glycérol non auto-émulsionnable.....                                                                                                             | 3,0g  |
|    | Parfums.....                                                                                                                                                           | 0,1g  |
|    | Conservateurs.....                                                                                                                                                     | 0,2g  |
|    | Eau q.s.p.....                                                                                                                                                         | 100 g |

Cette émulsion, appliquée de façon régulière chaque jour  
sur les hanches et sur les cuisses, permet d'obtenir, après un  
traitement de 4 à 6 semaines, une diminution de la cellulite et des  
bourrelets gras.

30

EXEMPLE C

Gel hydroalcoolique amincissant

|    |                                         |      |
|----|-----------------------------------------|------|
| 35 | Carbopol 941.....                       | 1,0g |
|    | Triéthanolamine.....                    | 1,0g |
|    | 1-(3-hydroxybutyl)-3-éthylxanthine..... | 0,4g |



Ethanol 95%..... 60,0g  
 Glycérol..... 3,0g  
 Propylèneglycol..... 2,0g  
 Eau q.s.p..... 100 g

5 Par application journalière pendant 3 à 4 semaines, on  
 note une diminution de la cellulite aux cuisses et aux hanches.

EXEMPLE D

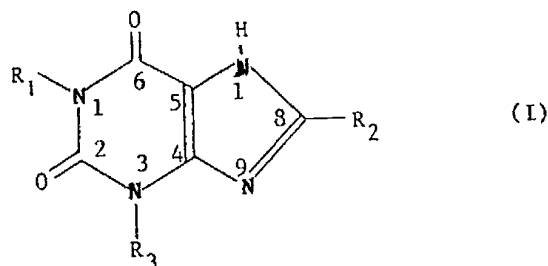
Gel anhydre amincissant

1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine..... 1,0g  
 10 Ethanol absolu..... 61,2g  
 Hydroxyéthylcellulose..... 0,8g  
 Propylèneglycol..... 25,0g  
 Polyéthylèneglycol..... 12,0g

15 Ce gel appliqué 4 fois par semaine pendant environ 4 semaines conduit à une diminution de la cellulite et des bourrelets graisseux sur les hanches et les cuisses.

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique à action amincissante et anti-cellulitique caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule cosmétique approprié en tant que composé actif, au moins une 1-hydroxyalkylxanthine correspondant à la formule générale suivante :



dans laquelle :

- $R_1$  représente un groupe  $\omega$ -hydroxy-n-alkyle en  $C_2-C_5$  ou ( $\omega-1$ )-hydroxy-n-alkyle en  $C_3-C_5$ ,
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle et,
- $R_3$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , le nombre des atomes de carbone de  $R_1 + R_3$  étant compris entre 4 et 9, et les sels desdits composés de formule (I).
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le composé actif est un composé de formule (I) dans laquelle  $R_3$  représente un radical propyle.
3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que le composé actif est pris dans le groupe constitué par :
- 1) 1-(2-hydroxyéthyl)-3-propylxanthine,
  - 2) 1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutylxanthine,
  - 3) 1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine,
  - 4) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
  - 5) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propyl-8-méthylxanthine,
  - 6) 1-(2-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
  - 7) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
  - 8) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-méthylxanthine,
  - 9) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-éthylxanthine,
  - 10) 1-(3-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
  - 11) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutylxanthine,
  - 12) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine,

- 13) 1-(3-hydroxybutyl)-3-méthylxanthine,  
14) 1-(3-hydroxybutyl)-3-éthylxanthine,  
15) 1-(3-hydroxybutyl)-3-éthyl-8-méthylxanthine,  
16) 1-(3-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,  
5 17) 1-(3-hydroxybutyl)-3-isobutylxanthine,  
18) 1-(4-hydroxybutyl)-3-éthylxanthine,  
19) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,  
20) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propyl-8-méthylxanthine,  
21) 1-(4-hydroxybutyl)-3-butylxanthine,  
10 22) 1-(4-hydroxybutyl)-3-isobutyl-8-méthylxanthine,  
23) 1-(4-hydroxypentyl)-3-méthylxanthine,  
24) 1-(4-hydroxypentyl)-3-propylxanthine,  
25) 1-(5-hydroxypentyl)-3-méthylxanthine,  
26) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propylxanthine et  
15 27) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-méthylxanthine.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,01 à 5% et de préférence de 0,1 à 1% en poids d'au moins un composé actif de formule (I) par rapport au poids total de la composition.
- 20 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une solution aqueuse contenant un agent solubilisant du composé actif dans une proportion comprise entre 0,5 et 30% en poids.
- 25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une émulsion contenant:
- de 0,5 à 30% d'un agent solubilisant,
  - de 3 à 50% d'au moins une huile végétale, minérale ou synthétique,
  - de 1 à 10% d'un alcool gras,
  - 30 - de 0,5 à 8% d'un acide gras en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>,
  - de 0,5 à 12% d'un agent émulsionnant anionique, non-ionique ou cationique,
- le reste étant constitué par de l'eau.
- 35 7. Composition selon la revendication 5 ou 6 caractérisée par le fait que l'agent solubilisant est le benzoate de sodium ou le salicylate de triéthanolamine.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à

4 caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme anhydre contenant :

- de 5 à 90% d'un alcool tel que l'éthanol, et
- de 0,2 à 5% d'un agent gélifiant.

5 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'un gel hydroalcoolique contenant :

- de 5 à 70% d'un alcool tel que l'éthanol, et
- de 0,2 à 3% d'un polymère neutralisé,

10 le reste étant constitué par de l'eau.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisée par le fait qu'elle contient, en outre, des ingrédients cosmétiques tels que des parfums, des colorants, des agents conservateurs ou des émollients.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8800743  
BO 1080

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                       | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes                                                                                                                                                                                                              | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)       |
| X,Y                                                                                                                                                                                                                                                             | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 7, 15 février 1971, page 225, résumé no. 40820b, Columbus, Ohio, US; J.A. BEAVO et al.: "Effects of xanthine derivatives on lipolysis and on adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase activity", & MOL. PHARMACOL. 1970, 6(6), 597-603<br>* Résumé * | 1,4-10                  | A 61 K 7/48                                |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                               | FR-A-2 490 492 (RIKER LABORATORIES INC.)<br>* Page 2, lignes 11-35; revendications *                                                                                                                                                                                                         | 1,4-10                  |                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                               | FR-A-2 369 840 (L'OREAL)<br>* Revendications *                                                                                                                                                                                                                                               | 1-10                    |                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         | A 61 K                                     |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Examineur               |                                            |
| 28-03-1989                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | BERTE M.J.              |                                            |
| <b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                            |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                            |
| T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>& : membre de la même famille, document correspondant |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                            |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

**BE 8800743  
BO 1080**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06/04/89.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| FR-A- 2490492                                   | 26-03-82               | BE-A- 890433                            | 22-03-82               |
| FR-A- 2369840                                   | 02-06-78               | BE-A- 860542                            | 08-05-78               |
|                                                 |                        | DE-A, C 2749801                         | 11-05-78               |
|                                                 |                        | LU-A- 76148                             | 10-07-78               |
|                                                 |                        | JP-A- 53059038                          | 27-05-78               |
|                                                 |                        | GB-A- 1574340                           | 03-09-80               |
|                                                 |                        | US-A- 4288433                           | 08-09-81               |
|                                                 |                        | CH-A- 624845                            | 31-08-81               |
|                                                 |                        | CA-A- 1110976                           | 20-10-81               |

EPO FORM P0463

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