

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

①① N° de publication : **3 138 310**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **22 07639**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 8/49 (2022.01), A 61 Q 19/02**

⑫

## BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ STABILISATION DE COMPOSÉ THIOPYRIDINONE ET COMPOSITION LE COMPRENANT.

②② Date de dépôt : 26.07.22.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 02.02.24 Bulletin 24/05.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention : 20.06.25 Bulletin 25/25.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

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

⑦② Inventeur(s) : SUZUKI Jun, SAITO Makoto, LUO  
Yuan, BROMBERGER Noemie et TACHON Romain.

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

⑦④ Mandataire(s) : Lavoix.

FR 3 138 310 - B1



## **Description**

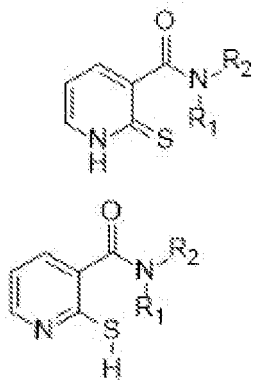
### **Titre de l'invention : STABILISATION DE COMPOSÉ THIOPYRIDINONE ET COMPOSITION LE COMPRENANT**

#### **Domaine technique**

- [0001] La présente invention concerne la stabilisation d'un composé thiopyridinone dans une composition incluant le composé thiopyridinone.
- [0002] CONTEXTE DE L'ART
- [0003] A diverses périodes de leurs vies, certaines personnes constatent l'apparition sur leur peau, et plus particulièrement sur leur visage et leurs mains, de taches plus sombres et/ou plus colorées, qui donnent un aspect hétérogène à leur peau. Ces taches sont en particulier dues à une concentration élevée de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.
- [0004] L'utilisation de substances de dépigmentation topiques inoffensives ayant une bonne efficacité est plus particulièrement souhaitée dans l'objet de traiter les tâches de pigmentation.
- [0005] Par exemple, l'arbutine, le niacinamide et l'acide kojique sont connus comme agents dépigmentant la peau.
- [0006] D'autre part, le document WO2017/102349 divulgue un nouvel agent dépigmentant ou blanchissant, c'est-à-dire un composé thiopyridinone. Le composé thiopyridinone peut montrer de forts effets dépigmentants ou blanchissants en réduisant la production de mélanine.

#### **DIVULGATION DE L'INVENTION**

- [0007] Cependant, il a été découvert qu'un composé thiopyridinone tend à se déstabiliser dans une composition au fil du temps, en particulier lorsque la composition incluant le composé thiopyridinone est maintenue pendant une période relativement longue sous une température élevée.
- [0008] Ainsi, un objectif de la présente invention est de proposer une composition incluant un ou des composés thiopyridinone avec une stabilité accrue du ou des composés thiopyridinone dans le temps, en particulier lorsque la composition est maintenue pendant une période relativement longue sous une température élevée.
- [0009] L'objectif ci-dessus peut être atteint par une composition comprenant :
- [0010] (1) au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, solvates, tels que les hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges :



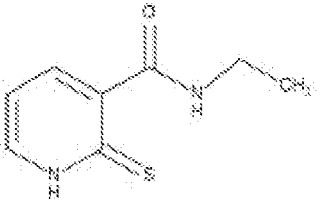
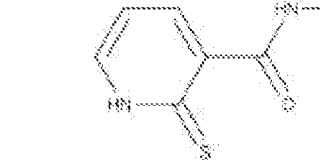

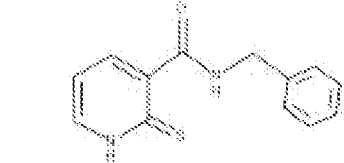
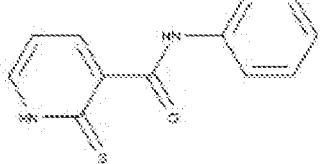
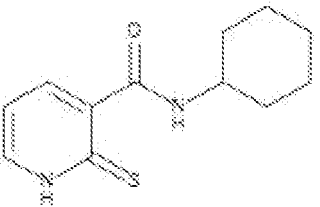
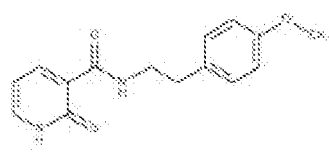
- [0011] (I) (I')
- [0012] dans laquelle
- [0013]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0014] a) un atome d'hydrogène, et
- [0015] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou en  $C_3$ - $C_{10}$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0016] i)  $-O-R_3$ , et
- [0017] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0018] et
- [0019]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi
- [0020] a) un atome d'hydrogène,
- [0021] b) un groupe hydrocarboné saturé en  $C_1$ - $C_{12}$  linéaire ou en  $C_3$ - $C_{12}$  ramifié ou en  $C_3$ - $C_8$  cyclique, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0022] i)  $-O-R_3$ ,
- [0023] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0024] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et
- [0025] iv) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$ , et
- [0026] c) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$
- [0027] dans laquelle
- [0028]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0029] a) un atome d'hydrogène, et
- [0030] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou ramifié en  $C_3$ - $C_{10}$  ;
- [0031] (2) d'au moins un agent de correction du pH ; et
- [0032] (3) de l'eau,
- [0033] dans laquelle

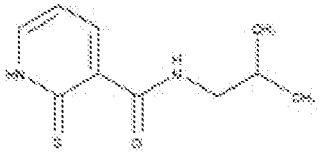
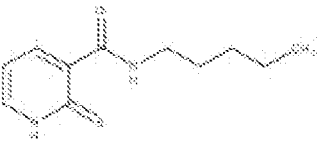

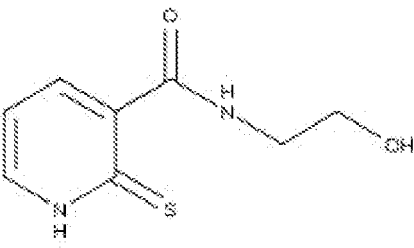
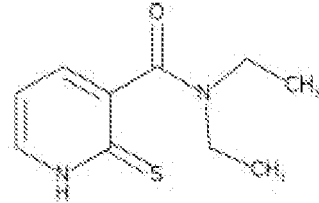
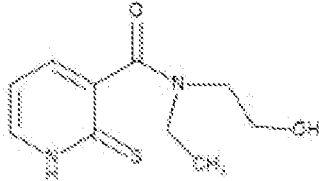
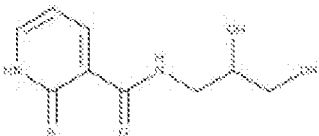
- [0034] le pH de la composition est de 4,5 à 6,5, et de préférence de 5 à 6.
- [0035] Il peut être préférable que :
- [0036]  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;
- [0037] ou
- [0038]  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_{10}$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_{10}$ ), notamment un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_6$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_6$ ), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférentiellement éthyle, en particulier ledit groupe alkyle de  $R_1$  n'est pas substitué.
- [0039] Il peut être préférable que :
- [0040]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;
- [0041] ou
- [0042]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_{10}$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_{10}$ ), notamment un groupe alkyle linéaire (en  $C_1-C_6$ ) ou ramifié (en  $C_3-C_6$ ), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférentiellement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de  $R_2$  n'étant pas substitué.
- [0043] Il peut être préférable que :
- [0044]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle (en  $C_1-C_{10}$ ) linéaire ou (en  $C_3-C_{10}$ ) ramifié, notamment un groupe alkyle (en  $C_1-C_6$ ) linéaire ou (en  $C_3-C_6$ ) ramifié, tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférentiellement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i), ii), iii) et iv) tels que ci-dessus, de préférence ledit groupe alkyle étant substitué par un ou deux groupes choisis parmi i), ii) et iii), plus préférentiellement par un ou deux groupes choisis parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) comme carboxy.
- [0045] Il peut être préférable que :
- [0046]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe cycloalkyle (en  $C_3-C_8$ ), de préférence un groupe cycloalkyle (en  $C_5-C_7$ ) comme cyclohexyle ;
- [0047] ou
- [0048]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe aryle en  $C_5-C_{12}$  facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_8$ , de préférence un groupe phényle en particulier non substitué.
- [0049] Il peut être préférable que :
- [0050]  $R_3$  de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;
- [0051] ou
- [0052]  $R_3$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle saturé en  $C_1-C_{10}$  linéaire ou en  $C_3-C_{10}$  ramifié ; en particulier un groupe alkyle (en  $C_1-C_6$ ) linéaire ou un groupe alkyle (en  $C_3-C_6$ ) ramifié, de préférence un groupe alkyle (en  $C_1-C_4$ ) tel que le groupe méthyle.
- [0053] Il peut être davantage préférable que :

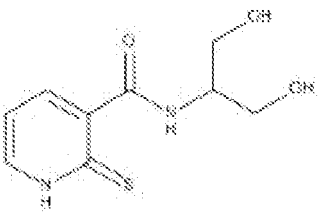
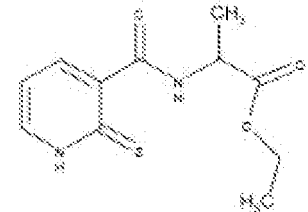
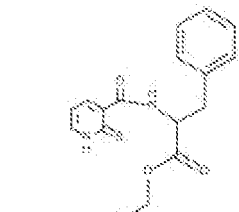
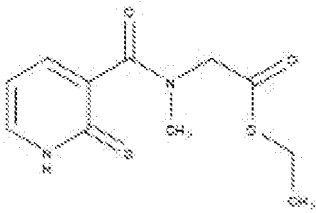
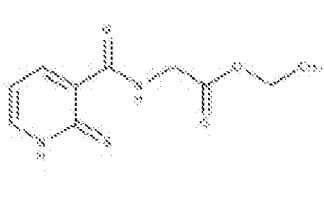
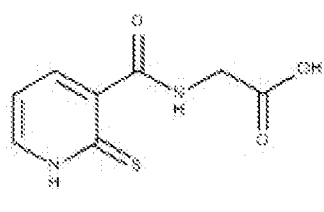
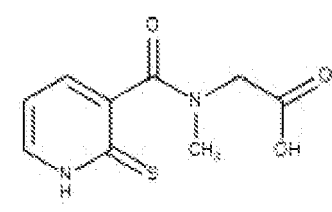
- [0054]  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi
- [0055] a) un atome d'hydrogène, et
- [0056] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou en  $C_3-C_6$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0057] i)  $-O-R_3$ , et
- [0058] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0059] de préférence facultativement substitué par un ou plusieurs groupes i) ;
- [0060]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi
- [0061] a) un atome d'hydrogène, et
- [0062] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0063] i)  $-O-R_3$ ,
- [0064] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0065] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et
- [0066] iv) un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  tels que le méthoxy,
- [0067] de préférence substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i) et iii), de préférence iii) tel que carboxy ; et
- [0068]  $R_3$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi
- [0069] a) un atome d'hydrogène, et
- [0070] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou ramifié en  $C_3-C_6$ ,
- [0071] préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I'), leurs sels, solvates, tels que les hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, ont les significations suivantes :
- [0072]  $R_1$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :
- [0073] a) un atome d'hydrogène, et
- [0074] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou en  $C_3-C_4$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i)  $-OR_3$ , plus préférentiellement non substitué ;
- [0075]  $R_2$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi
- [0076] a) un atome d'hydrogène, et
- [0077] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0078] i)  $-O-R_3$ ,
- [0079] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et

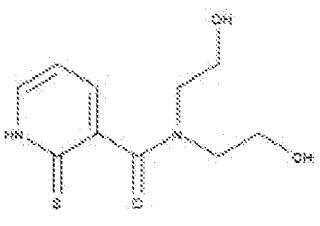
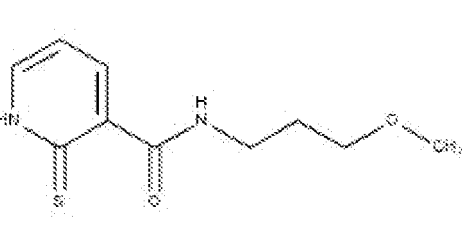
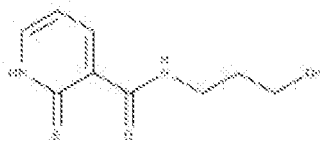
- [0080] iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; et
- [0081] R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :
- [0082] a) un atome d'hydrogène ;
- [0083] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle ou éthyle.
- [0084] Le (1) composé peut être choisi parmi les composés 1 à 24 ci-dessous, leurs tautomères, leurs sels, leurs solvates tels que les hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, en particulier les composés 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, plus particulièrement 1, 9, 16, 18, 19, 20 ou 21, de préférence 18, 19, 20 ou 21, de manière davantage préférée 20 :

[0085] [Tableaux1]

N°	Structure	Nom chimique
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
2		N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
3		N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
4		N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
5		N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
6		N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
7		N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

8		N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
10		N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
11		N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
12		N,N-diéthyl 2-mercaptonicotinamide
13		N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

15		N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle
17		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine

22		N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
23		N-(3-méthoxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
24		N-butyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

[0086] La quantité du ou des (1) composé (s) dans la composition selon la présente invention peut être de 0,01 % à 10 % en poids, de préférence de 0,05 % à 5 % en poids, et plus préférentiellement de 0,1 % à 3 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0087] Le (2) agent de correction du pH peut être choisi parmi les agents acidifiants, agents basifiants, et leurs mélanges.

[0088] La quantité du ou des (2) agent(s) de correction du pH dans la composition selon la présente invention peut être de 0,01 % à 15 % en poids, de préférence de 0,05 % à 10 % en poids, et plus préférentiellement de 0,1 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0089] La quantité de (3) l'eau dans la composition selon la présente invention peut être de 20 % à 99 % en poids, de préférence de 30 % à 95 % en poids, et plus préférentiellement de 40 % à 90 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

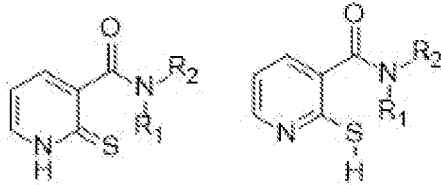
[0090] La composition selon la présente invention peut être destinée à blanchir une substance kératineuse, préférentiellement la peau.

[0091] La présente invention concerne également un processus cosmétique, préférentiellement un processus de blanchiment, pour une substance kératineuse, de préférence la peau, comprenant l'étape :

[0092] d'application sur la substance kératineuse de la composition selon la présente invention.

[0093] Un autre aspect de la présente invention est une utilisation de (2) au moins un agent

de correction du pH dans une composition comprenant (1) au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates, tels que les hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges :



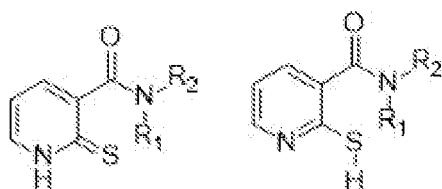
- [0094] (I) (I')
- [0095] dans laquelle
- [0096]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0097] a) un atome d'hydrogène, et
- [0098] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou en  $C_3$ - $C_{10}$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0099] i) -O- $R_3$ , et
- [0100] ii) -S- $R_3$ ,
- [0101] et
- [0102]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi
- [0103] a) un atome d'hydrogène,
- [0104] b) un groupe hydrocarboné saturé en  $C_1$ - $C_{12}$  linéaire ou en  $C_3$ - $C_{12}$  ramifié ou en  $C_3$ - $C_8$  cyclique, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0105] i) -O- $R_3$ ,
- [0106] ii) -S- $R_3$ ,
- [0107] iii) -C(O)-O- $R_3$ , et
- [0108] iv) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$ , et
- [0109] c) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$
- [0110] dans laquelle
- [0111]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0112] a) un atome d'hydrogène, et
- [0113] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou ramifié en  $C_3$ - $C_{10}$
- [0114] afin de réguler le pH de la composition pour qu'il soit de 4, 5 à 6, 5 en vue de stabiliser le(s) (1) composé(s).

## Meilleur mode de réalisation de l'invention

[0115] Après des recherches diligentes, les inventeurs ont découvert qu'il est possible de proposer une composition incluant un composé thiopyridinone ou des composés thiopyridinone avec une stabilité accrue du ou des composés thiopyridinone dans le temps, en particulier même lorsque la composition est maintenue pendant une période relativement longue sous une température élevée.

[0116] Ainsi, la composition selon la présente invention comprend :

[0117] (1) au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, solvates, tels que leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges (ci-après, le composé est désigné par "composé thiopyridinone") :



[0118] (I) (I')

[0119] dans laquelle

[0120]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi

[0121] a) un atome d'hydrogène, et

[0122] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1$ - $C_{10}$  ou en  $C_3$ - $C_{10}$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0123] i)  $-O-R_3$ , et

[0124] ii)  $-S-R_3$ ,

[0125] et

[0126]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi

[0127] a) un atome d'hydrogène,

[0128] b) un groupe hydrocarboné saturé en  $C_1$ - $C_{12}$  linéaire ou en  $C_3$ - $C_{12}$  ramifié ou en  $C_3$ - $C_8$  cyclique, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0129] i)  $-O-R_3$ ,

[0130] ii)  $-S-R_3$ ,

[0131] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et

[0132] iv) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$ , et

[0133] c) un groupe aryle en  $C_5$ - $C_{12}$ , facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1$ - $C_8$

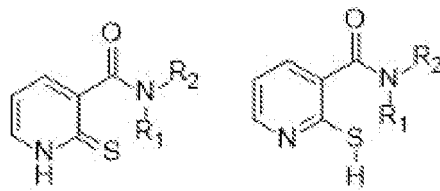
- [0134] dans laquelle
- [0135]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0136] a) un atome d'hydrogène, et
- [0137] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ;
- [0138] (2) d'au moins un agent de correction du pH ; et
- [0139] (3) de l'eau,
- [0140] dans laquelle
- [0141] le pH de la composition est de 4,5 à 6,5, et de préférence de 5 à 6.
- [0142] La composition selon la présente invention peut montrer une stabilité accrue du (1) composé thiopyridinone qu'elle contient.
- [0143] En d'autres termes, la composition selon la présente invention peut augmenter la stabilité du composé (1) thiopyridinone qu'elle contient. Le terme "stabilité" du composé (1) thiopyridinone peut être déterminé par l'évolution de la quantité du composé (1) thiopyridinone dans la composition selon la présente invention pendant une certaine période. Une "stabilité" accrue signifie que l'évolution de la quantité du composé de la (1) thiopyridinone au cours du temps est plus limitée.
- [0144] La composition selon la présente invention peut montrer une stabilité accrue du composé (1) thiopyridinone qu'elle contient, même lorsque la composition est maintenue pendant une période relativement longue, telle que deux semaines sous une température élevée, telle que 55°C.
- [0145] Par conséquent, la composition selon la présente invention peut être stockée pendant une longue période, même dans des conditions chaudes.
- [0146] En outre, la stabilité accrue du composé (1) thiopyridinone peut offrir une biodisponibilité améliorée ou renforcée du (1) composé thiopyridinone qui peut fonctionner comme un agent dépigmentant ou blanchissant. Par conséquent, la composition selon la présente invention peut fournir des effets de dépigmentation ou de blanchiment améliorés ou renforcés.
- [0147] Ci-après, la composition, l'utilisation et autres selon la présente invention seront décrites de manière détaillée.
- [0148] [Composition]
- [0149] La composition selon la présente invention comprend :
- [0150] (1) d'au moins un composé thiopyridinone ;
- [0151] (2) d'au moins un agent de correction du pH ; et
- [0152] (3) de l'eau,
- [0153] et
- [0154] le pH de la composition est de 4,5 à 6,5.
- [0155] Le (1) composé thiopyridinone, le (2) agent de correction du pH, et (3) l'eau, ainsi que les autres particularités de la composition selon la présente invention seront

expliqués ci-dessous.

[0156] (Composé thiopyridinone)

[0157] La composition selon la présente invention comprend (1) au moins un composé thiopyridinone. Deux ou plusieurs (1) composés thiopyridinone peuvent être utilisés en combinaison. Ainsi, on peut utiliser un seul type de (1) composé thiopyridinone ou une combinaison de différents types de (1) composés thiopyridinone.

[0158] Le (1) composé thiopyridinone est choisi parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates, tels que les hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges :



[0159] (I) (I')

[0160] dans laquelle

[0161] R<sub>1</sub> désigne un radical choisi parmi

[0162] a) un atome d'hydrogène, et

[0163] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0164] i) -O-R<sub>3</sub>, et

[0165] ii) -S-R<sub>3</sub>,

[0166] et

[0167] R<sub>2</sub> désigne un radical choisi parmi

[0168] a) un atome d'hydrogène,

[0169] b) un groupe hydrocarboné saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> linéaire ou en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramifié ou en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cyclique, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0170] i) -O-R<sub>3</sub>,

[0171] ii) -S-R<sub>3</sub>,

[0172] iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et

[0173] iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, et

[0174] c) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>

[0175] dans laquelle

[0176] R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi

- [0177] a) un atome d'hydrogène, et
- [0178] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.
- [0179] Ci-après, au sens de la présente invention, et sauf indication contraire :
- [0180] un groupe hydrocarboné "saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" est équivalent à un "groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)" qui correspond à un groupe hydrocarboné saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, de préférence un groupe hydrocarboné linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, et plus préférentiellement un groupe hydrocarboné linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ; De préférence, les groupes linéaires ou ramifiés peuvent être choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle et décyle ; Plus préférentiellement, les groupes alkyle saturés, linéaires ou ramifiés, peuvent être choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle et octyle, tels que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle ;
- [0181] - un groupe hydrocarboné saturé «cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>» est un groupe cycloalkyle mono ou bicyclique contenant de 3 à 8 atomes de carbone, et notamment est un groupe cycloalkyle monocyclique en C<sub>5</sub> à C<sub>7</sub> tel qu'un groupe cyclohexyle,
- [0182] - un "radical alcoxy" est un radical alkyl-oxy dont le radical alkyle est un radical linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>, et préférentiellement un radical hydrocarboné en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ;
- [0183] - lorsque le groupe alcoxy est facultativement substitué, cela implique que le groupe alkyle est facultativement substitué comme défini ci-dessus ;
- [0184] - un groupe « aryle » représente un groupe à base de carbone, monocyclique ou bicyclique, fusionné ou non, comprenant de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence de 6 à 10 atomes de carbone, et dans lequel au moins un cycle est aromatique ; préférentiellement, le radical aryle est un groupe phényle, biphényle, naphthyle, plus préférentiellement un groupe phényle ;
- [0185] - le terme « au moins un » est équivalent au terme « un ou plusieurs » ; et
- [0186] - le terme « inclusif » pour une plage de concentrations signifie que les limites de cette plage sont incluses dans la plage définie.
- [0187] Les sels des composés de formule (I), (I'), (II) ou (II') tels que définis ci-dessous comprennent les sels classiques non toxiques desdits composés, tels que ceux formés à partir d'un acide organique ou inorganique ou d'une base organique ou inorganique.
- [0188] À titre de sels des composés de formule (I), (I'), (II) ou (II'), on peut citer :
- [0189] les sels obtenus par addition du composé de formule (I) ou (II) à :
- [0190] une base minérale, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde de lithium, et le carbonate ou hydrogénocarbonate de sodium, de potassium ou de calcium par exemple ;

[0191] ou

[0192] une base organique telle qu'une alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire, par exemple la triéthylamine ou la butylamine. Cette alkylamine primaire, secondaire ou tertiaire peut comprendre un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et peut donc comprendre, par exemple, une ou plusieurs fonctions alcool. On peut citer en particulier 2-amino-2-méthylpropanol, éthanolamine, triéthanolamine, 2-diméthylaminopropanol, 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol et 3-(diméthylamino)propylamine.

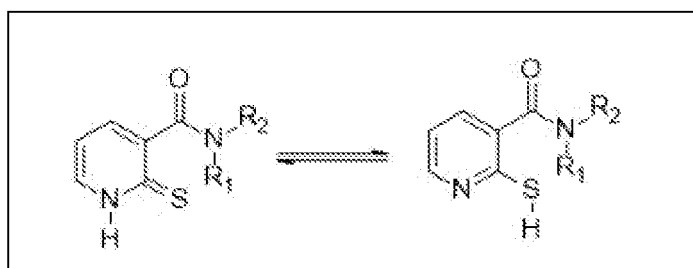
[0193] On peut également citer les sels d'acides aminés, par exemple lysine, arginine, guanidine, acide glutamique et acide aspartique. Avantageusement, les sels des composés de formule (I) ou (II) (lorsqu'ils comprennent un groupe carboxy) peuvent être choisis parmi les sels de métal alcalin ou alcalino-terreux tels que les sels de sodium, potassium, calcium ou magnésium et les sels d'ammonium.

[0194] Un « sel d'acide organique ou inorganique » est plus particulièrement choisi parmi les sels choisis parmi un sel dérivé de i) acide chlorhydrique HCl, ii) acide bromhydrique HBr, iii) acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, iv) acides alkylsulfoniques : Alk-S(O)<sub>2</sub>OH tels que l'acide méthanesulfonique et l'acide éthanesulfonique ; v) acides arylsulfoniques : Ar-S(O)<sub>2</sub>OH tels que l'acide benzènesulfonique et l'acide toluènesulfonique ; vi) acide citrique ; vii) acide succinique ; viii) acide tartrique ; ix) acide lactique ; x) acides alcoxysulfoniques : Alk-O-S(O)OH tels que l'acide méthoxysulfonique et l'acide éthoxysulfonique ; xi) acides aryloxysulfoniques tels que l'acide toluèneoxysulfonique et l'acide phénoxysulfonique ; xii) acide phosphorique H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ; xiii) acide acétique CH<sub>3</sub>C(O)OH ; xiv) acide triflique CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H ; et xv) acide tétrafluoroborique HBF<sub>4</sub>.

[0195] Les solvates acceptables des composés décrits dans le mémoire descriptif comprennent les solvates classiques tels que ceux formés lors de la préparation desdits composés du fait de la présence de solvants. On peut citer, à titre d'exemple, les solvates dus à la présence d'eau ou d'alcools linéaires ou ramifiés, tels que l'éthanol ou l'isopropanol.

[0196] Les isomères optiques sont en particulier les énantiomères et les diastéréoisomères.

[0197] Le composé (I') est la forme tautomère du composé (I) lorsqu'un équilibre tautomérique existe selon le schéma suivant :



<b>(I) (I')</b>

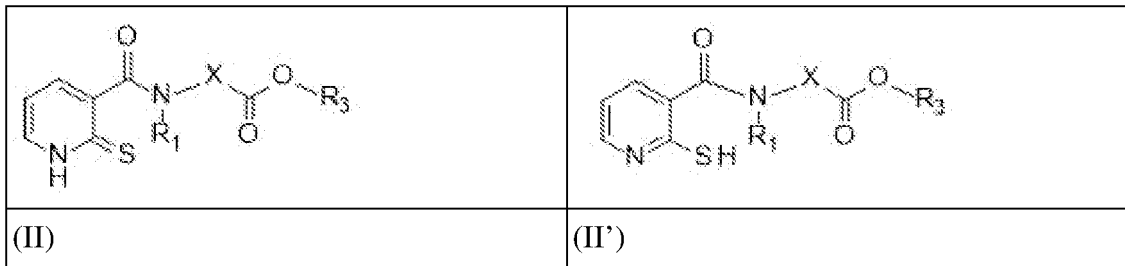
- [0198] Selon un mode de réalisation de la présente invention, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène.
- [0199] Selon un mode de réalisation de la présente invention, R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, de manière davantage préférée éthyle. En particulier, ledit groupe alkyle de R<sub>1</sub> n'est pas substitué.
- [0200] Selon un mode de réalisation de la présente invention, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène.
- [0201] Selon un mode de réalisation de la présente invention, R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, de manière davantage préférée méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de R<sub>2</sub> n'étant pas substitué.
- [0202] Selon un mode de réalisation de la présente invention, R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, de manière davantage préférée méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i), ii), iii) et iv) tels que définis ci-dessus. De préférence, ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i), ii) et iii), plus préférentiellement par un ou plusieurs groupes choisis parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) comme carboxy.
- [0203] Une autre variante pour le radical R<sub>2</sub> est que ledit groupe alkyle soit substitué par un groupe iv) notamment substitué par un groupe phényle.
- [0204] Selon un autre mode de réalisation de l'invention, R<sub>2</sub> représente un groupe cycloalkyle (en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, de préférence un groupe cycloalkyle (en C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) tel que le cyclohexyle.
- [0205] Selon un autre mode de réalisation de l'invention, R<sub>2</sub> représente un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, de préférence un groupe phényle en particulier non substitué.
- [0206] Selon un mode de réalisation, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène.
- [0207] Selon un autre mode de réalisation, R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ; en particulier un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), préférentiellement un groupe alkyle (en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) tel que le groupe

méthyle.

- [0208] De préférence, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange
- [0209] ont les significations suivantes :
- [0210]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0211] a) un atome d'hydrogène, et
- [0212] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou en  $C_3-C_6$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi
- [0213] i)  $-O-R_3$ , et
- [0214] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0215] de préférence facultativement substitué par un ou plusieurs groupes i) ;
- [0216]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi
- [0217] a) un atome d'hydrogène ;
- [0218] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0219] i)  $-O-R_3$ ,
- [0220] ii)  $-S-R_3$ ,
- [0221] iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et
- [0222] iv) un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  tels que le méthoxy,
- [0223] de préférence substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i) et iii), de préférence iii) tel que carboxy ; et
- [0224]  $R_3$  désigne un radical choisi parmi
- [0225] a) un atome d'hydrogène, et
- [0226] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou ramifié en  $C_3-C_6$
- [0227] Préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange
- [0228] ont les significations suivantes :
- [0229]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0230] a) un atome d'hydrogène, et
- [0231] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou en  $C_3-C_4$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i)  $-OR_3$ , plus préférentiellement non substitué ;
- [0232]  $R_2$  désigne un radical choisi parmi

- [0233] a) un atome d'hydrogène ; et
- [0234] b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> comme en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :
- [0235] i) -O-R<sub>3</sub>,
- [0236] iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>,
- [0237] iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; et
- [0238] R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi
- [0239] a) un atome d'hydrogène, et
- [0240] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle ou éthyle.
- [0241] Préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I') ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange
- [0242] ont les significations suivantes :
- [0243] R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ; et
- [0244] R<sub>2</sub> désigne un radical choisi parmi
- [0245] a) un atome d'hydrogène, et
- [0246] b) un groupe hydrocarboné saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> tel que C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> peuvent être identiques ou différents, choisis parmi v) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, de préférence substitué par un groupe iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub> ; R<sub>2</sub> est encore plus préférentiellement un groupe hydrocarboné saturé, linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> substitué par un groupe iii) -C(O)-OR<sub>3</sub> ; et
- [0247] R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi
- [0248] a) un atome d'hydrogène, et
- [0249] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle ou éthyle.
- [0250] Selon un autre mode de réalisation préféré, les composés de formule (I) et le tautomère (I') sont choisis parmi les composés de formule (II) ci-dessous ainsi que leurs tautomères de formule (II') ci-dessous, leurs sels, leurs solvates et leurs isomères optiques, et leurs racémates, seuls ou en mélange :

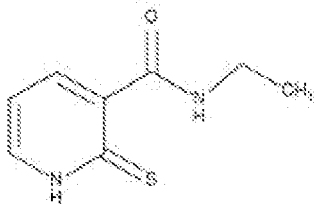
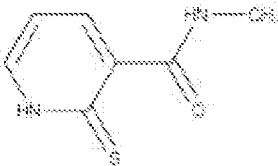
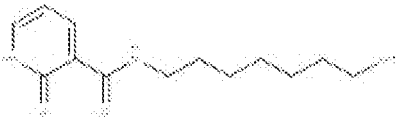
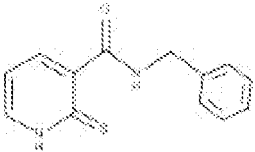
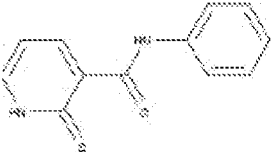
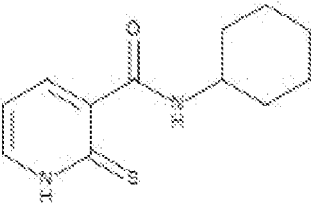
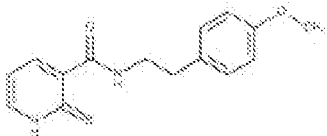
[0251] [Tableaux2]

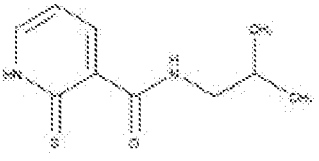
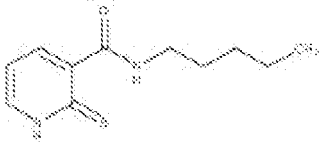

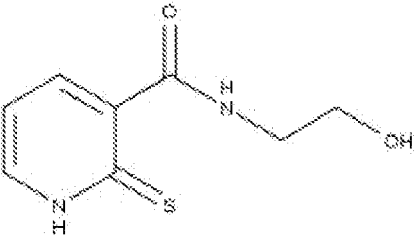
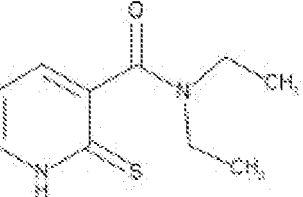
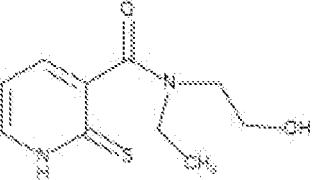
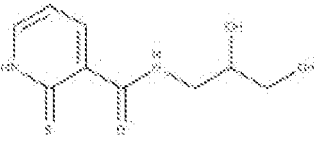


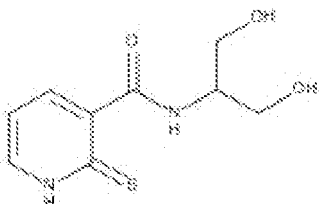
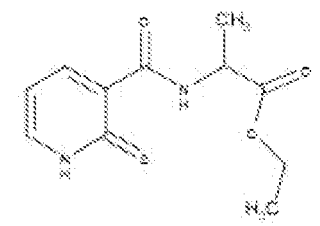
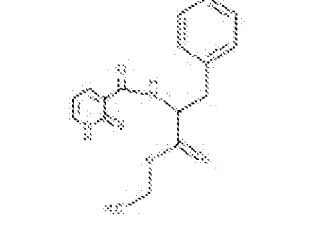
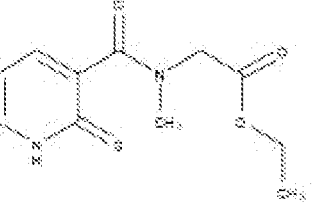
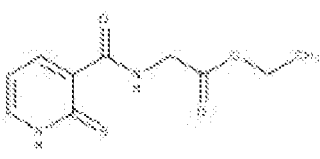
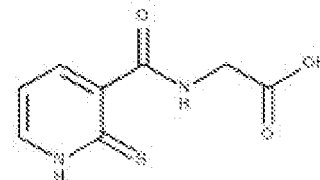
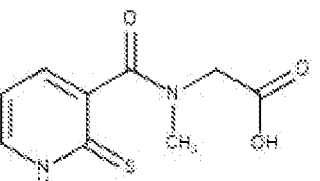
[0252] dans les formules (II) et (II')  $R_1$  et  $R_3$  ont la même signification que  $R_1$  et  $R_3$  dans les composés de formule (I) et (I') et X désigne un radical alkylène  $-(CH_2)_n-$  avec n étant un nombre entier allant inclusivement de 1 à 10, de préférence allant de 1 à 6, de manière davantage préférée allant de 1 à 4, tel que 1, de préférence  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

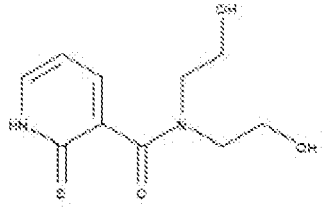
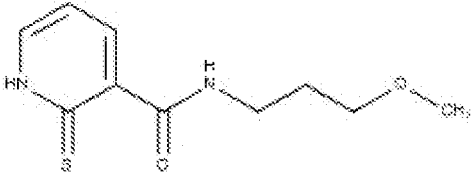
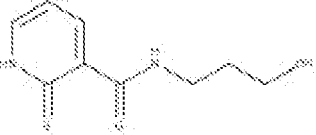
[0253] De préférence, les composés de formule (I), les composés suivants sont de préférence utilisés, et leur tautomère ou leurs sels, leurs isomères optiques, racémates, et/ou solvates tels que les hydrates et leurs dérivés, seuls ou en mélange :

[0254] [Tableaux3]

N°	Structure	Nom chimique	CAS No.
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-75-5
2		N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-74-4
3		N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-77-7
4		N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-79-9
5		N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	104857-16-1
6		N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-78-8
7		N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	923682-88-6

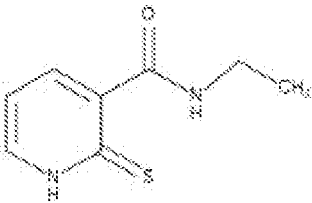
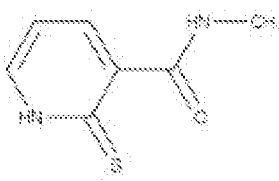
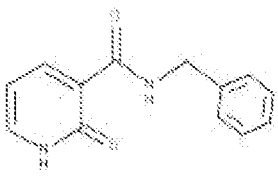
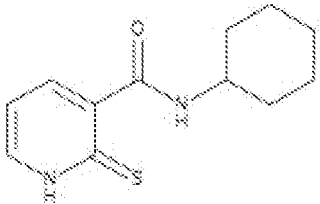
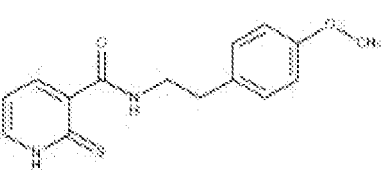
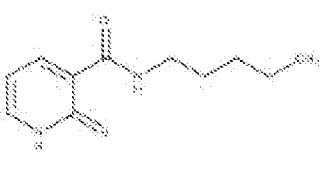
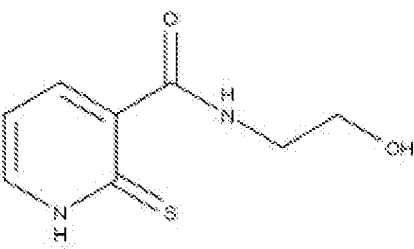
8		N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	1100027-79-9
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	330667-57-7
10		N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	1031149-44-6
11		N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
12		N,N-diéthyl-2-mercaptonicotinamide	
13		N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	

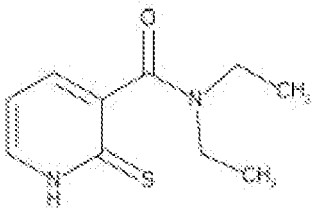
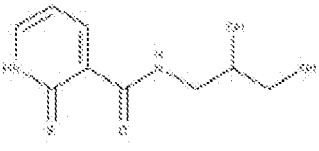
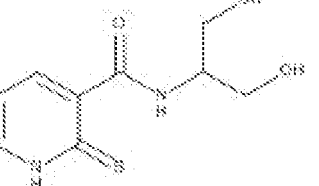
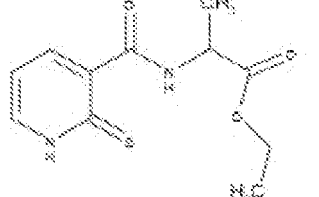
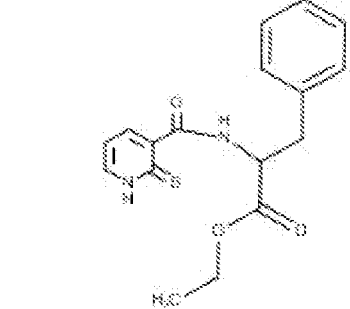
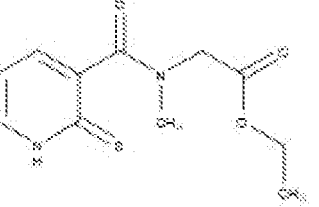
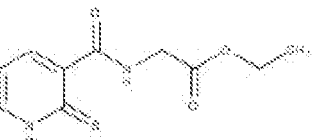
15		N-(1,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxamide	
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle	
17		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle	
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

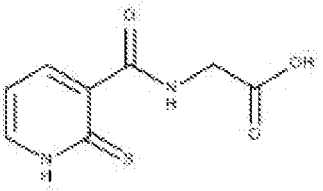
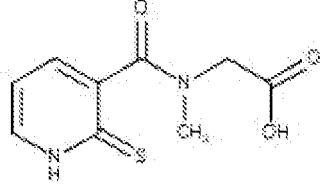
22		N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thio-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
23		N-(3-méthoxypropyl)-2-thio-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
24		N-butyl-2-thio-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	

[0255] Parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

[0256] [Tableaux4]

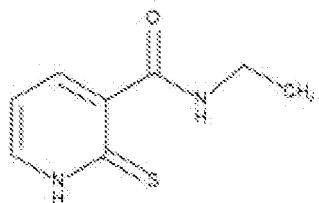
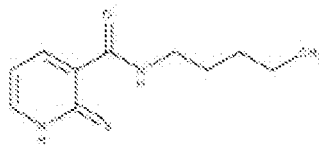
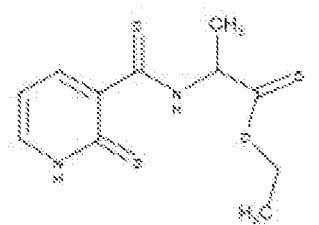
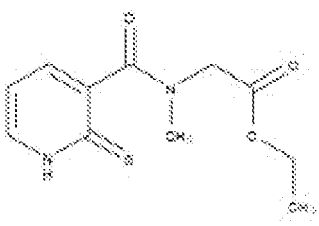
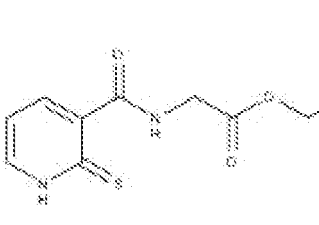
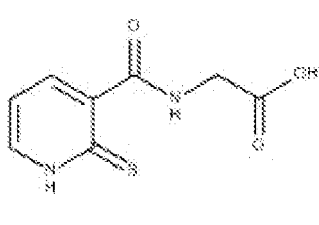
N°	Structure	Nom chimique	CAS No.
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-75-5
2		N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-74-4
4		N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-79-9
6		N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-78-8
7		N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	923682-88-6
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	330667-57-7
11		N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	

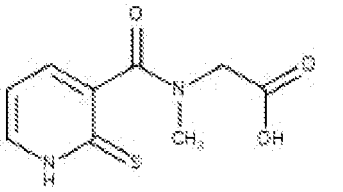
12		N,N-diéthyl 2-mercaptopyridine-3-carboxamide	
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
15		N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle	
17		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phényl alaninate d'éthyle	
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	

20	 <p>The structure shows a 2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl ring system. The nitrogen at position 1 is bonded to a hydrogen atom. The sulfur at position 2 is double-bonded to the ring. The carbon at position 3 is part of a carbonyl group (C=O) that is bonded to the nitrogen of a glycine side chain (-NH-CH2-COOH).</p>	N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21	 <p>The structure is similar to compound 20, but the nitrogen of the glycine side chain is also bonded to a methyl group (-CH3).</p>	N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

[0257] plus préférentiellement, parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

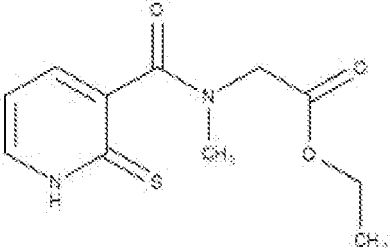
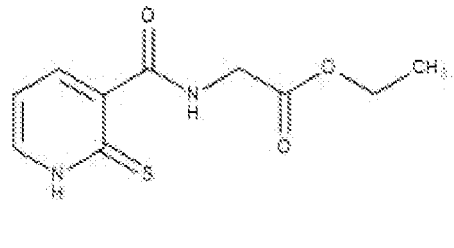
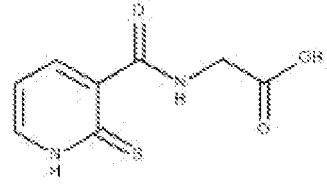
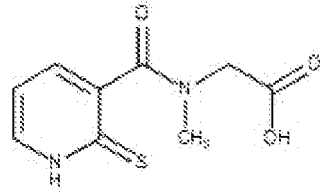
[0258] [Tableaux5]

N°	Structure	Nom chimique	CAS No.
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	91859-75-5
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	330667-57-7
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle	
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
----	---	--	--

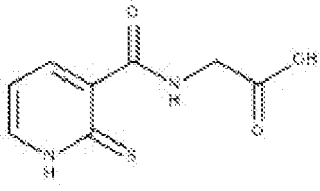
[0259] Encore plus préférentiellement, parmi ces composés, les composés suivants sont plus particulièrement préférés :

[0260] [Tableaux6]

N°	Structure	Nom chimique	CAS No.
18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle	
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	

[0261] Dans un mode de réalisation le plus préféré, le composé selon la présente invention est le suivant :

[0262] [Tableaux7]

20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydro-3H-thiopyridin-3-yl)carbamoyl]glycine	
----	---	--	--

[0263] Tous les composés ci-dessus peuvent être obtenus par un procédé chimique connu de l'homme du métier, à partir de réactifs disponibles dans le commerce.

[0264] Le (1) composé thiopyridinone peut être préparé en conformité avec le processus décrit, par exemple, dans les documents EP-A-3390363 ou WO 2017/102349, qui sont incorporés ici en référence.

[0265] Le (1) composé thiopyridinone peut être un ingrédient actif ou un composé actif dans des produits cosmétiques ou dermatologiques. Le terme ingrédient ou composé "actif" utilisé ici désigne un ingrédient ou un composé qui possède une propriété active cosmétique ou dermatologique, telle que des effets anti-oxydants, blanchissants, filtrant les UV et antibactériens. Le (1) composé thiopyridinone utilisé dans la présente invention peut fonctionner comme un agent dépigmentant, décolorant ou blanchissant, et ainsi la composition selon la présente invention peut être utilisée comme un produit blanchissant ou comme une composition cosmétique pour une substance kératineuse blanchissante.

[0266] Le (1) composé thiopyridinone peut être utilisé comme agent de dépigmentation, de décoloration ou de blanchiment de la peau, des poils du corps, des cils ou des cheveux, ainsi que des lèvres et/ou des ongles, et préférentiellement de la peau, en particulier pour éliminer les taches de pigmentation ou de sénescence, et/ou comme agent anti-bronzant.

[0267] La quantité du ou des (1) composé(s) thiopyridinone dans la composition selon la présente invention peut être de 0,01% en poids ou plus, de préférence de 0,05% en poids ou plus, et plus préférentiellement de 0,1% en poids ou plus, par rapport au poids total de la composition.

[0268] D'autre part, la quantité du ou des (1) composé(s) de thiopyridinone dans la composition selon la présente invention peut être de 10% en poids ou moins, de préférence de 5% en poids ou moins, et plus préférentiellement de 3% en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.

[0269] La quantité du ou des (1) composé(s) thiopyridinone dans la composition selon la présente invention peut aller de 0,01% à 10% en poids, de préférence de 0,05% à 5% en poids, plus préférentiellement de 0,1% à 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0270] (Agent de correction du pH)

[0271] La composition selon la présente invention comprend (2) au moins un agent de correction du pH (correcteur de pH). Deux ou plusieurs agents de correction du pH peuvent être utilisés en combinaison. Ainsi, un seul type d'agent de correction du pH ou une combinaison de différents types d'agents de correction du pH peut être utilisé.

[0272] Le (2) agent de correction du pH est différent du (1) composé thiopyridinone.

[0273] En tant que (2) agent de correction du pH, on peut utiliser au moins un agent acidifiant et/ou au moins un agent basifiant (agent alcalin).

[0274] L'agent acidifiant peut être un acide monovalent ou polyvalent, tel que divalent.

[0275] Les agents acidifiants peuvent être, par exemple, des acides minéraux (inorganiques) tels que acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide phosphorique, ou des acides organiques tels que des acides carboxyliques, par exemple acide tartrique, acide citrique, acide lactique, ainsi que des acides sulfoniques.

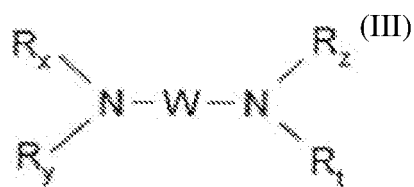
[0276] L'agent basifiant peut être une base monovalente ou polyvalente, telle que divalente.

[0277] Les agents basifiants peuvent être minéraux (inorganiques) ou organiques, ou hybrides.

[0278] Les agents basifiants minéraux peuvent être choisis parmi l'ammoniaque aqueuse ; les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que les carbonates de sodium ou de potassium et les bicarbonates de sodium ou de potassium ; les hydroxydes de métal alcalin tels que l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium ; et leurs mélanges.

[0279] Les agents basifiants organiques peuvent être choisis parmi les amines organiques dont le pK<sub>b</sub> à 25°C est inférieur à 12, de préférence inférieur à 10, et encore plus avantageusement inférieur à 6. Il convient de noter qu'il s'agit du pK<sub>b</sub> correspondant à la fonction de plus grande basicité. En outre, les amines organiques ne comprennent aucune chaîne grasse alkyle ou alcényle comportant plus de dix atomes de carbone.

[0280] L'agent basifiant organique peut être choisi, par exemple, parmi les alcanolamines, éthylènediamines oxyéthylénées et/ou oxypropylénées, acides aminés et composés amine de formule (III) ci-dessous :



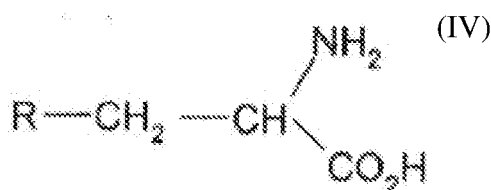
[0281] dans laquelle

[0282] W représente un radical alkylène divalent en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, et facultativement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O et N, et

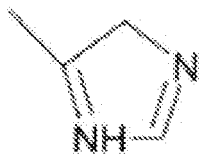
[0283] R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>z</sub>, et R<sub>t</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou aminoalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

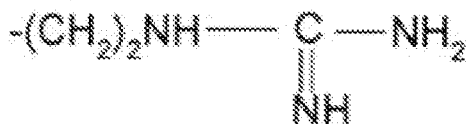
- [0284] Des exemples de composés amine de formule (III) qui peuvent être mentionnés incluent le 1,3-diaminopropane, le 1,3-diamino-2-propanol, la spermine et la spermidine.
- [0285] Le terme "alcanolamine" désigne une amine organique comprenant une fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire, et un ou plusieurs groupes alkyle linéaires ou ramifiés en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> portant un ou plusieurs radicaux hydroxyle.
- [0286] Les alcanolamines telles que les monoalcanolamines, les dialcanolamines ou les trialcanolamines comprenant un à trois radicaux hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> identiques ou différents peuvent convenir à la présente invention. Parmi les composés de ce type, on peut citer monoéthanolamine (MEA), diéthanolamine, triéthanolamine, monoisopropanolamine, diisopropanolamine, N-diméthylaminoéthanolamine, 2-amino-2-méthyl-1-propanol, triisopropanolamine, 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol, 3-amino-1,2-propanediol, 3-diméthylamino-1,2-propanediol et tris(hydroxyméthylamino)méthane.
- [0287] Les acides aminés qui peuvent être utilisés sont d'origine naturelle ou synthétique, sous leur forme L, D ou racémique, et comprennent au moins une fonction acide choisie plus particulièrement parmi les fonctions acide carboxylique, acide sulfonique, acide phosphonique ou acide phosphorique. Les acides aminés peuvent être sous forme neutre ou ionique.
- [0288] Comme acides aminés pouvant être utilisés dans la présente invention, on peut citer notamment acide aspartique, acide glutamique, alanine, arginine, ornithine, citrulline, asparagine, carnitine, cystéine, glutamine, glycine, histidine, lysine, isoleucine, leucine, méthionine, N-phénylalanine, proline, sérine, taurine, thréonine, tryptophane, tyrosine et valine.
- [0289] Il peut être préférable que les acides aminés soient des acides aminés basiques comprenant une fonction amine supplémentaire facultativement incluse dans un cycle ou dans une fonction uréido.
- [0290] De tels acides aminés basiques peuvent préférentiellement être choisis parmi ceux répondant à la formule (IV) ci-dessous :



- [0291] dans laquelle
- [0292] R représente un groupe choisi parmi :



- [0293]  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,  
 [0294]  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ,  
 [0295]  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-CO-NH}_2$ , et



- [0296] Les composés correspondant à la formule (IV) incluent histidine, lysine, arginine, ornithine et citrulline.
- [0297] L'agent basifiant organique peut être choisi parmi les amines organiques de type hétérocyclique. Outre l'histidine qui a déjà été citée dans les acides aminés, on peut citer en particulier pyridine, pipéridine, imidazole, triazole, tétrazole et benzimidazole.
- [0298] L'agent basifiant organique peut également être choisi parmi les dipeptides d'acides aminés. Comme dipeptides d'acides aminés pouvant être utilisés dans la présente invention, on peut citer notamment la carnosine, l'ansérine et la baléine.
- [0299] L'agent basifiant organique peut également être choisi parmi les composés comprenant une fonction guanidine. Comme amines de ce type pouvant être utilisées dans la présente invention, outre l'arginine, qui a déjà été mentionnée comme acide aminé, on peut citer notamment créatine, créatinine, 1, 1-diméthylguanidine, 1,1-diéthyl-guanidine, glycoamine, metformine, agmatine, N-amidinoalanine, acide 3-guanidino-propionique, acide 4-guanidinobutyrique et acide 2-([amino(imino)méthyl]amino)éthane-1-sulfonique.
- [0300] Dans un mode de réalisation préféré de la présente invention, l'agent basifiant organique peut être choisi parmi les acides aminés, de préférence les acides aminés basiques, et plus préférentiellement l'arginine, la lysine, l'histidine ou leurs mélanges. Encore plus préférentiellement, l'agent basifiant organique peut être l'arginine.
- [0301] Les composés hybrides qui peuvent être mentionnés incluent les sels des amines mentionnées précédemment avec des acides tels que l'acide carbonique ou l'acide chlorhydrique. Le carbonate de guanidine ou le chlorhydrate de monoéthanolamine peuvent en particulier être utilisés.
- [0302] Le (2) agent de correction du pH peut être présent en une quantité de 0,01% en poids ou plus, de préférence 0,05% en poids ou plus, et plus préférentiellement 0,1% en poids ou plus, par rapport au poids total de la composition.
- [0303] Le (2) agent de correction du pH peut être présent en une quantité de 15% en poids

ou moins, de préférence 10% en poids ou moins, et plus préférentiellement 5% en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.

- [0304] Le (2) agent de correction du pH peut être présent en une quantité allant de 0,01% à 15% en poids, de préférence de 0,05% à 10% en poids, et plus préférentiellement de 0,1% à 5% en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.
- [0305] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 4,5 ou plus, et plus préférentiellement de 5 ou plus.
- [0306] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 6,5 ou moins, et plus préférentiellement de 6 ou moins.
- [0307] Il est préférable que la composition selon la présente invention ait un pH de 4,5 à 6,5, et plus préférentiellement de 5 à 6.
- [0308] Le pH de la composition signifie le pH de la phase aqueuse de la composition selon la présente invention. Le pH peut être mesuré en conformité avec la norme JIS Z 8802 (2011).
- [0309] Il peut être préférable qu'au moins un tampon ou agent tampon soit également utilisé, comme (2) agent de correction du pH, en combinaison avec l'agent acidifiant et/ou l'agent basifiant, afin de stabiliser le pH de la composition selon la présente invention.
- [0310] Comme tampon, on peut utiliser n'importe lequel des tampons communément connus. Par exemple, des sels d'acides ou de bases, préférentiellement des sels d'acides faibles ou de bases faibles, peuvent être utilisés. Par exemple, le citrate de sodium ou le lactate de sodium peut être utilisé comme tampon, si l'acide citrique ou l'acide lactique est utilisé comme agent acidifiant.
- [0311] (Eau)
- [0312] La composition selon la présente invention comprend (3) de l'eau.
- [0313] La quantité de (3) l'eau dans la composition selon la présente invention peut être de 20% en poids ou plus, de préférence de 30% en poids ou plus, et plus préférentiellement de 40% en poids ou plus, par rapport au poids total de la composition.
- [0314] D'autre part, la quantité de (3) l'eau dans la composition selon la présente invention peut être de 99% en poids ou moins, de préférence de 95% en poids ou moins, et plus préférentiellement de 90% en poids ou moins, par rapport au poids total de la composition.
- [0315] La quantité de (3) l'eau dans la composition selon la présente invention peut être de 20 % à 99 % en poids, de préférence de 30 % à 95 % en poids, et plus préférentiellement de 40 % à 90 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- [0316] (Additifs facultatifs)
- [0317] La composition selon la présente invention peut également comprendre tout(s) additif(s) facultatif(s) habituellement utilisé(s) dans le domaine des cosmétiques, choisi(s) par exemple parmi les solvants, les antioxydants, les agents chélateurs, les

actifs cosmétiques autres que l'ingrédient (1), tels que les huiles, les conservateurs, et leurs mélanges.

[0318] C'est une question d'opérations de routine pour une personne compétente dans l'art d'ajuster la nature et la quantité des additifs facultatifs ci-dessus qui peuvent être présents dans la composition selon la présente invention, tel que les propriétés cosmétiques souhaitées ne sont pas affectées.

[0319] Comme solvants, on peut citer un ou plusieurs solvants organiques cosmétiquement acceptables, qui peuvent être des alcools : en particulier les alcools monovalents tels que l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool benzylique, l'alcool phényléthylique ; les diols tels que l'éthylène glycol, le propylène glycol, le butylène glycol ; les autres polyols tels que le glycérol, le sucre, les alcools de sucre ; et des éthers tels que les monométhyl, monoéthyl et monobutyl éthers d'éthylène glycol, les monométhyl, monoéthyl et monobutyl éthers de propylène glycol et les monométhyl, monoéthyl et monobutyl éthers de butylène glycol.

[0320] Le ou les solvants organiques peuvent être présents à une concentration de 0,01% à 30% en poids, de préférence de 0,1% à 20% en poids, et plus préférentiellement de 1% à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition.

[0321] [Préparation]

[0322] La composition selon la présente invention peut être préparée en mélangeant les ingrédients essentiels et facultatifs décrits ci-dessus de manière classique.

[0323] Par exemple, la composition selon la présente invention peut être préparée par un processus comprenant les étapes suivantes

[0324] le mélange

[0325] (1) d'au moins un composé thiopyridinone ;

[0326] (2) d'au moins un agent de correction du pH ; et

[0327] (3) d'eau.

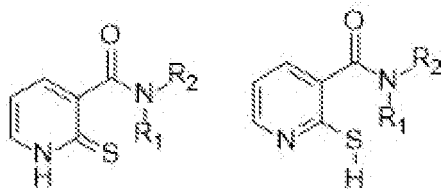
[0328] Il est possible de mélanger en outre n'importe lequel des ingrédients facultatifs.

[0329] Le mélange peut être effectué à n'importe quelle température telle que la température ambiante (par exemple, 20-25°C, de préférence à 25°C), de préférence à une température de 30°C ou plus, de préférence 40°C ou plus, et plus préférentiellement 50°C ou plus. Il est préférable d'opérer le mélange en outre avec l'un quelconque des ingrédients facultatifs décrits ci-dessus, tel qu'un agent de correction du pH.

[0330] La forme de la composition selon la présente invention n'est pas limitée en particulier, et peut prendre diverses formes telles qu'une émulsion E/H, une émulsion H/E, un gel, une solution, ou similaire. Il est préférable que la composition selon la présente invention soit sous la forme d'une émulsion, de préférence une émulsion H/E, et plus préférentiellement une émulsion de gel H/E.

[0331] [Processus cosmétique]

- [0332] La composition selon la présente invention peut être utilisée comme composition cosmétique ou dermatologique, de préférence comme composition cosmétique, et de manière davantage préférée comme composition cosmétique pour une matière kératineuse. En tant que matière kératineuse, on peut citer la peau, le cuir chevelu, les poils, les muqueuses telles que les lèvres et les ongles.
- [0333] La composition selon la présente invention peut être utilisée en tant que produit de dépigmentation, de décoloration ou de blanchissement pour une matière kératineuse telle que la peau. En particulier, la composition selon la présente invention peut être utilisée en tant que produit de blanchissement.
- [0334] La composition selon la présente invention peut de préférence être destinée à une application sur une matière kératineuse telle que la peau, le cuir chevelu et/ou les lèvres, de préférence la peau.
- [0335] Ainsi, la composition selon la présente invention peut être utilisée pour un processus cosmétique pour une matière kératineuse, de préférence la peau. Dans un mode de réalisation, la présente invention concerne un processus cosmétique, de préférence un processus de blanchissement, pour une matière kératineuse, de préférence la peau, comprenant l'étape d'application sur la matière kératineuse de la composition selon la présente invention.
- [0336] La composition selon la présente invention peut être utilisée en tant que composition cosmétique topique sous la forme d'une lotion, d'une lotion laiteuse, d'une crème, d'un gel, d'une pâte, d'un sérum, d'une mousse ou d'un pulvérisateur.
- [0337] [Utilisation]
- [0338] La présente invention concerne également une utilisation de (2) au moins un agent de correction du pH dans une composition comprenant (1) au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, leurs sels, solvates, tels que les leurs hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges :



- [0339] (I) (I')
- [0340] dans laquelle
- [0341]  $R_1$  désigne un radical choisi parmi
- [0342] a) un atome d'hydrogène, et
- [0343] b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou en  $C_3-C_{10}$  ramifié facultativement

substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0344] i) -O-R<sub>3</sub>, et

[0345] ii) -S-R<sub>3</sub>,

[0346] et

[0347] R<sub>2</sub> désigne un radical choisi parmi

[0348] a) un atome d'hydrogène,

[0349] b) un groupe hydrocarboné saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> linéaire ou en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ramifié ou en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cyclique, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

[0350] i) -O-R<sub>3</sub>,

[0351] ii) -S-R<sub>3</sub>,

[0352] iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et

[0353] iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, et

[0354] c) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>

[0355] dans laquelle

[0356] R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi

[0357] a) un atome d'hydrogène, et

[0358] b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>

[0359] afin de réguler le pH de la composition pour qu'il soit de 4, 5 à 6, 5 en vue de stabiliser le(s) (1) composé(s).

[0360] Le terme «stabiliser» a la même signification que renforcer la stabilité.

[0361] L'utilisation selon la présente invention peut augmenter la stabilité du composé thiopyridinone (1) dans la composition comprenant celui-ci.

[0362] Par conséquent, l'utilisation selon la présente invention peut permettre de stocker une composition comprenant le composé thiopyridinone (1) pendant une longue période, et en particulier même dans des conditions chaudes.

[0363] Les explications ci-dessus relatives au (1) composé thiopyridinone et au (2) agent de correction du pH pour les compositions selon la présente invention peuvent également s'appliquer à celles utilisées dans l'utilisation selon la présente invention.

[0364] La composition dans l'utilisation selon la présente invention peut inclure l'un quelconque des ingrédients facultatifs tel qu'expliqué ci-dessus pour les compositions selon la présente invention.

[0365] EXEMPLES

[0366] La présente invention sera décrite de manière plus détaillée à l'aide d'exemples.

Toutefois, ces exemples ne doivent pas être interprétés comme limitant la portée de la

présente invention.

**[Exemples 1-3 et Exemple Comparatif 1]**

[0367] [Préparation]

[0368] Chacune des compositions selon les Exemples 1 à 3 et l'Exemple comparatif 1 a été préparée en mélangeant les ingrédients figurant dans le Tableau 8. Les valeurs numériques pour les quantités des ingrédients sont toutes basées sur le « % en poids » en tant que matières actives.

[0369] [Tableaux8]

Ingrédients	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Comp. Ex. 1
Eau	qsp 100	qsp 100	qsp 100	qsp 100
Glycérine	5,2	5,2	5,2	5,2
Butylène Glycol	4,4	4,4	4,4	4,4
Conservateurs	1,3	1,3	1,3	1,3
N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine	1,0	1,0	1,0	1,0
Hydroxyde de Potassium	0,52	-	-	0,54
Hydroxyde de sodium	-	0,70	-	-
Arginine	-	-	0,70	-
pH	5,8	5,8	5,8	7,0
Composé Thiopyridinone Taux restant (%)	95	95	95	41
Stabilité	Très bonne	Très bonne	Très bonne	Mauvaise

[0370] N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine  
(2-MERCAPTONICOTINOYL GLYCINE): Composé 20

[0371] [Évaluations]

[0372] (pH)

[0373] Le pH à 25°C de chacune des compositions selon les exemples 1 à 3 et l'exemple comparatif 1 a été mesuré comme suit.

[0374] Équipement :

[0375] 1. pH mètre ; Laqua F-71 (Horiba)

[0376] 2. électrodes de pH ; 9615S-10D (Horiba)

[0377] 3. solutions étalons de pH (Horiba)

- [0378] 4. solution interne de sonde pH (Horiba)
- [0379] Procédures:
- [0380] 1. Les orifices de charge de la solution interne du pH-mètre ont été ouverts, et des solutions internes ont été apportées autour des électrodes.
- [0381] 2. L'étalonnage a été effectué à l'aide de solutions étalons à pH 9, 7 et 4.
- [0382] 3. Les électrodes ont été lavées avec de l'eau désionisée.
- [0383] 4. Le capuchon protecteur de l'une des électrodes (électrode de verre) a été retiré, et les électrodes ont été immergées dans chacune des compositions selon les exemples 1 à 3 et l'exemple comparatif 1.
- [0384] 5. Le pH a été enregistré après que la valeur du pH a été stabilisé.
- [0385] Les résultats sont montrés dans la ligne "pH" du tableau 8.
- [0386] (Taux restant de composé thiopyridinone)
- [0387] La quantité de composé thiopyridinone dans chacune des compositions selon les exemples 1-3 et l'exemple comparatif 1 a été mesurée par un dosage HPLC-UV au moment suivant.
- [0388] Moment (1) Juste après la préparation de la composition (T0)
- [0389] Moment (2) 2 semaines après la préparation, où la composition a été maintenue dans un récipient scellé et protégé de la lumière à 55°C
- [0390] Les détails du dosage par HPLC-UV sont les suivants.
- [0391] Appareil/Réactifs
- [0392] [Tableaux9]

Système HPLC	Ultra performance LC (UPLC)
Colonne HPLC	RP18, 1,7 µm, 2,1 mm x 100 mm
Éluant A	Acid Phosphorique à 0,1% dans l'eau
Éluant B	Méthanol

[0393] Conditions HPLC

[0394] [Tableaux10]

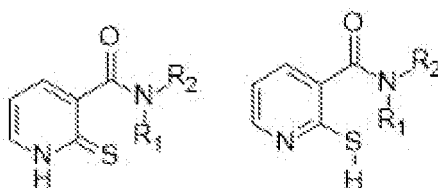
Détecteur UV	296 nm
Temp. colonne	30°C
Débit	0,4 mL/min
Volume d'injection	1 µL
Phase mobile	Mode gradient A : Acid Phosphorique à 0,1% dans l'eau B : Méthanol

- [0395] Le taux restant de composé thiopyridinone a été déterminé par l'équation suivante :
- [0396] Taux restant de composé thiopyridinone (%) =
- [0397] Quantité de composé thiopyridinone au moment (2)/ Quantité de composé thiopyridinone au moment (1)
- [0398] Les résultats sont montrés sur la ligne "Taux restant de composé thiopyridinone (%)" dans le tableau 8.
- [0399] Le taux restant de composé thiopyridinone a également été catégorisé en conformité avec les critères suivants :
- [0400] Très bon 90% ou plus
- [0401] Bon 50% ou plus et moins de 90%
- [0402] Mauvais : moins de 50%
- [0403] Les résultats sont montrés dans la ligne "stabilité" du tableau 8.
- [0404] (Résultats)
- [0405] Les compositions selon les exemples 1 à 3, chacune d'entre elles incluant un composé thiopyridinone et un agent de correction du pH pour réguler le pH de la composition de 4,5 à 6,5, étaient plus stables, même sous une température élevée, de telle sorte que la majeure partie du composé thiopyridinone restait, que la composition selon l'exemple comparatif 1 qui avait un pH de plus de 6,5.

## Revendications

[Revendication 1]

Utilisation de (2) au moins un agent de correction du pH dans une composition cosmétique comprenant (1) au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) ci-dessous, les tautomères de formule (I') ci-dessous, les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci :



(I) (I')

dans laquelle

R<sub>1</sub> désigne un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i) -O-R<sub>3</sub>, et

ii) -S-R<sub>3</sub>,

et

R<sub>2</sub> désigne un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène,

b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i) -O-R<sub>3</sub>,

ii) -S-R<sub>3</sub>,

iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et

iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, et

c) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> dans laquelle

R<sub>3</sub> désigne un radical choisi parmi

- a) un atome d'hydrogène, et  
 b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ;  
 et  
 (3) de l'eau,

afin de réguler le pH de la composition pour qu'il soit de 4,5 à 6,5, et de préférence de 5 à 6, en vue de stabiliser le(s) (1) composé(s).

[Revendication 2]

Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend au moins un composé (1) choisi parmi les composés de formule (I), les tautomères de formule (I'), les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, dans laquelle :

R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

ou

R<sub>1</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférentiellement éthyle, en particulier ledit groupe alkyle de R<sub>1n</sub>'est pas substitué.

[Revendication 3]

Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend au moins un composé (1) choisi parmi les composés de formule (I), les tautomères de formule (I'), les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, dans laquelle :

R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

ou

R<sub>2</sub> de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), notamment un groupe alkyle linéaire (en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou ramifié (en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférentiellement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle de R<sub>2n</sub>'étant pas substitué.

[Revendication 4]

Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend au moins un composé (1) choisi parmi les composés de formule (I), les tautomères de formule (I'), les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, dans laquelle :

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle (en  $C_1-C_{10}$ ) linéaire ou (en  $C_3-C_{10}$ ) ramifié, notamment un groupe alkyle (en  $C_1-C_6$ ) linéaire ou (en  $C_3-C_6$ ) ramifié, tel que méthyle, éthyle, n-pentyle, n-nonyle, isobutyle, plus préférentiellement méthyle ou éthyle ; ledit groupe alkyle étant substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i), ii), iii) et iv) tels que ci-dessus, de préférence ledit groupe alkyle étant substitué par un ou deux groupes choisis parmi i), ii) et iii), plus préférentiellement par un ou deux groupes choisis parmi i) et iii), mieux substitué par un groupe iii) comme carboxy.

[Revendication 5]

Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition comprend au moins un composé (1) choisi parmi les composés de formule (I), les tautomères de formule (I'), les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, dans laquelle :

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe cycloalkyle (en  $C_3-C_8$ ), de préférence un groupe cycloalkyle (en  $C_5-C_7$ ) comme cyclohexyle ;

ou

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un groupe aryle en  $C_5-C_{12}$  facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_8$ , de préférence un groupe phényle en particulier non substitué.

[Revendication 6]

Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la composition comprend au moins un composé (1) choisi parmi les composés de formule (I), les tautomères de formule (I'), les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, dans laquelle :

$R_3$  de formule (I) et (I') représente un atome d'hydrogène ;

ou

$R_3$  de formule (I) et (I') représente un groupe alkyle saturé en  $C_1-C_{10}$  linéaire ou en  $C_3-C_{10}$  ramifié ; en particulier un groupe alkyle (en  $C_1-C_6$ ) linéaire ou un groupe alkyle (en  $C_3-C_6$ ) ramifié, de préférence un groupe alkyle (en  $C_1-C_4$ ) tel que le groupe méthyle.

[Revendication 7]

Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle la composition comprend au moins un composé (1) choisi parmi les composés de formule (I), les tautomères de formule (I'), les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les

isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, dans laquelle :

$R_1$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

- a) un atome d'hydrogène, et
- b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou en  $C_3-C_6$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i)  $-O-R_3$ , et

ii)  $-S-R_3$ ,

de préférence facultativement substitué par un ou plusieurs groupes i) ;

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

- a) un atome d'hydrogène, et
- b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en  $C_1-C_{10}$  ou ramifié en  $C_3-C_{10}$  ou cyclique en  $C_3-C_8$  comme en  $C_5-C_6$ , facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi :

i)  $-O-R_3$ ,

ii)  $-S-R_3$ ,

iii)  $-C(O)-O-R_3$ , et

iv) un groupe phényle facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en  $C_1-C_4$  tels que le méthoxy,

de préférence substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi i) et

iii), de préférence iii) tel que carboxy ; et

$R_3$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

- a) un atome d'hydrogène, et
- b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_6$  ou ramifié en  $C_3-C_6$ , préférentiellement, les composés de formule (I) et le tautomère (I'), leurs sels, solvates, tels que les hydrates, leurs isomères optiques, leurs racémates, et leurs mélanges, ont les significations suivantes :

$R_1$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe alkyle saturé linéaire en  $C_1-C_4$  ou en  $C_3-C_4$  ramifié facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi i)  $-OR_3$ , plus préférentiellement non substitué ;

$R_2$  de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi

a) un atome d'hydrogène, et

b) un groupe hydrocarboné saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ou cyclique en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> comme en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi

i) -O-R<sub>3</sub>,

iii) -C(O)-O-R<sub>3</sub>, et

iv) un groupe aryle en C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, facultativement substitué par un ou plusieurs hydroxyles et/ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; et

R<sub>3</sub> de formule (I) et (I') représente un radical choisi parmi :

a) un atome d'hydrogène ;

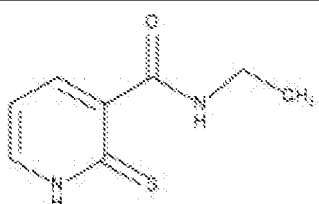
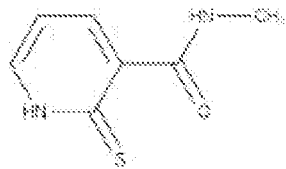
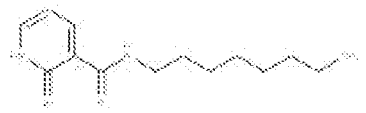
b) un groupe alkyle saturé linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou ramifié en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle ou éthyle.

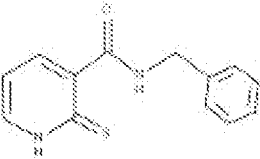
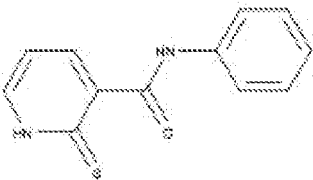
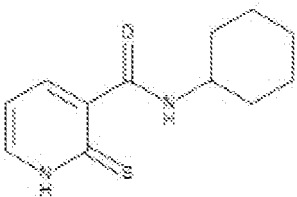
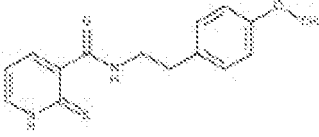
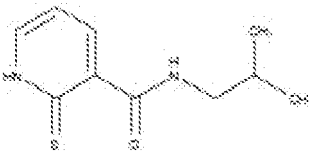
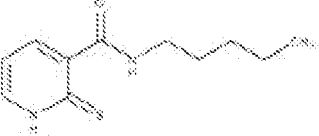
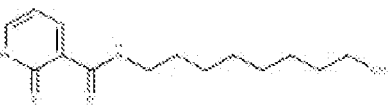
[Revendication 8]

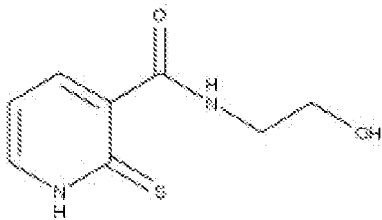
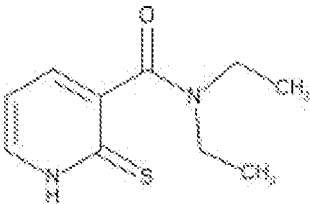
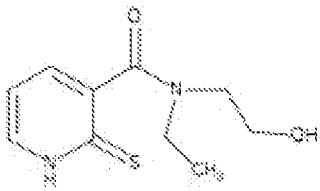
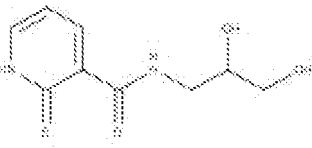
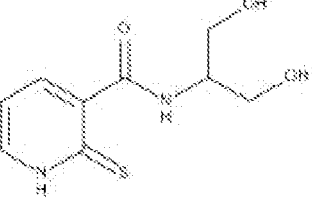
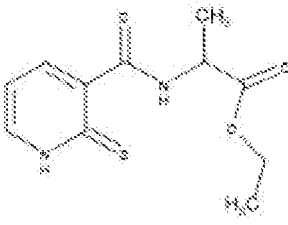
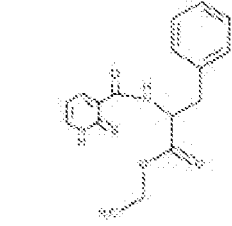
Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle :

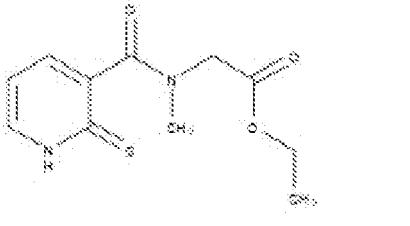
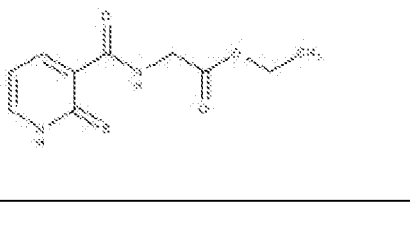
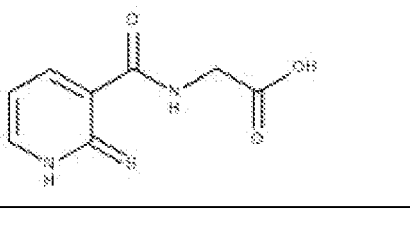
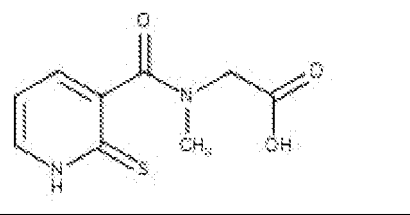
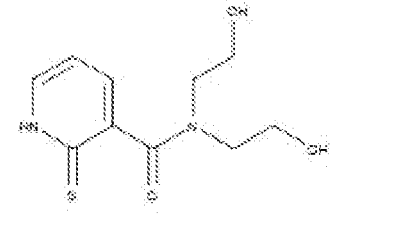
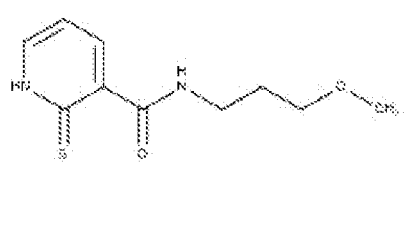
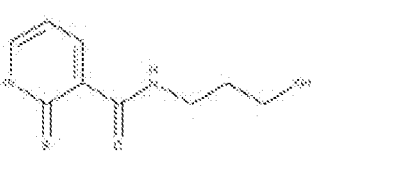
le composé (1) est choisi parmi les composés 1 à 24 ci-dessous, les tautomères de ceux-ci, les sels de ceux-ci, les solvates, tels que les hydrates, de ceux-ci, les isomères optiques de ceux-ci, les racémates de ceux-ci, et les mélanges de ceux-ci, en particulier les composés 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21, plus particulièrement 1, 9, 16, 18, 19, 20 ou 21, de préférence 18, 19, 20 ou 21, et de manière davantage préférée 20 :

[Tableaux1]

N°	Structure	Nom chimique
1		N-éthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
2		N-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
3		N-octyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

4		N-benzyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
5		N-phényl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
6		N-cyclohexyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
7		N-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
8		N-(2-méthylpropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
9		N-pentyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
10		N-nonyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

11		N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
12		N,N-diéthyl 2-mercaptonicotinamide
13		N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
15		N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
16		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]alaninate d'éthyle
17		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]phénylalaninate d'éthyle

18		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle
19		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycinate d'éthyle
20		N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine
21		N-méthyl-N-[(2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]glycine
22		N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
23		N-(3-méthoxypropyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide
24		N-butyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

# RAPPORT DE RECHERCHE

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

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

---

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

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

## CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

---

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

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

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

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

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

---

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

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

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

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

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

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

WO 2022/079122 A1 (OREAL [FR])  
21 avril 2022 (2022-04-21)

WO 2022/138471 A1 (OREAL [FR]; TACHON  
ROMAIN [JP] ET AL.)  
30 juin 2022 (2022-06-30)

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

WO 2017/102349 A1 (OREAL [FR])  
22 juin 2017 (2017-06-22)

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

NEANT