

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication : **2 874 009**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **04 08725**

51) Int Cl⁸ : C 07 C 39/10 (2006.01), C 07 C 43/205, A 61 K 8/33,
31/05, A 61 Q 5/00, 19/00, A 61 P 17/00

12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

22) Date de dépôt : 06.08.04.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.02.06 Bulletin 06/06.

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

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : TAGASAKO INTERNATIONAL COR-
PORATION — JP.

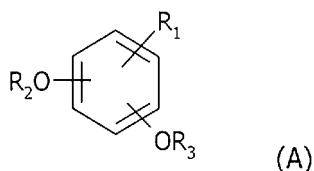
72) Inventeur(s) : WARR JONATHAN et KUNIEDA
SATOMI.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

54) **UTILISATION D'ALCOXYBENZENES COMME AGENT STIMULATEUR SANGUIN.**

57) La présente invention a pour objet un composé de for-
mule (A):



dans laquelle:

- R₁ représente l'hydrogène, le groupe hydroxy, un grou-
pe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₃,
- R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, représentent
l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le
groupe méthyle pour son utilisation comme agent stimula-
teur sanguin.

Applications: compositions cosmétiques et dermatologi-
ques pour le traitement de la peau et du cuir chevelu

FR 2 874 009 - A1



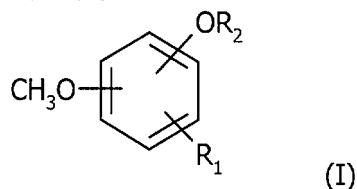
La présente invention concerne le traitement de la peau et du cuir chevelu.

Elle a pour objet un agent stimulant sanguin efficace qui ne provoque pas d'irritation de l'épiderme.

On sait depuis longtemps que la capsaïcine a la propriété de dilater les vaisseaux sanguins. Cependant, ce composé est très irritant pour l'épiderme. Il est donc impossible de l'utiliser sans provoquer des troubles au niveau de l'épiderme.

Les essences de moutarde et de gingembre sont également connues comme stimulateurs de la circulation sanguine, mais l'effet attendu n'est ni satisfaisant, ni durable.

La demande de brevet JP 2001-316 317 décrit comme stimulant sanguin un éther méthoxy-phénolique de formule :



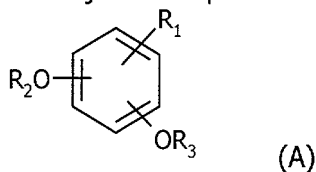
dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène ou le radical méthoxy ;
- R₂ est un radical alkyle en C₁-C₁₈ ou un radical arylalkyle en C₇-C₂₄.

Une famille particulière des composés de formule (I) est constituée par les composés diméthoxylés de formule (I) (R₁ = méthoxy), dans lesquels R₂ est un radical alkyle ayant au moins 4 atomes de carbone. En particulier, dans les composés 3,5-diméthoxylés décrits, le radical R₂ est un radical alkyle en C₄ ; C₆-C₁₅, C₁₇ ou C₁₈.

Cette demande de brevet ne décrit pas de composés diméthoxylés de formule (I) dans laquelle R₂ est un alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone.

La présente invention a pour objet le composé de formule (A) :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène, le groupe hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₃,

- R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle, pour son utilisation comme agent stimulateur sanguin.

Des composés particulièrement préférés selon l'invention sont les
5 composés de formule (A), dans laquelle :

- R₁ est un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle ou un groupe alkoxy en C₁-C₃, de préférence le groupe méthoxy et

- R₂ et R₃ sont un groupe méthyle ou leurs mélanges.

Parmi ces composés, le 1,3,5-triméthoxybenzène (dénommé ci-après
10 TMB), le 1,3-diméthoxy-5-méthylbenzène ou leurs mélanges sont particulièrement préférés.

D'autres composés également préférés aux fins de l'invention sont les composés de formule (A) dans laquelle R₁ est un groupe hydroxy, R₂ et R₃ sont l'hydrogène ou leurs mélanges.

15 Un composé particulièrement préféré est le 1,3,5-trihydroxybenzène.

Avantageusement, on peut utiliser un mélange d'un ou plusieurs composés méthoxylés de formule (A) avec un ou plusieurs composés hydroxylés de formule (A), en particulier les mélanges de 1,3,5-triméthoxybenzène et/ou 1,3-diméthoxy-5-méthylbenzène avec le 1,3,5-trihydroxybenzène.

20 L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'au moins un composé de formule (A) ci-dessus comme agent stimulateur sanguin dans les compositions topiques de traitement de la peau et du cuir chevelu.

Par compositions topiques de traitement de la peau ou du cuir chevelu, on désigne selon la présente demande aussi bien les compositions cosmétiques,
25 telles que les crèmes, les lotions, les shampoings, les après-shampoings, que les compositions dermatologiques pour le traitement de la peau et du cuir chevelu.

L'invention a aussi pour objet les compositions topiques contenant au moins un composé de formule (A).

Les compositions topiques sont les compositions cosmétiques ou
30 pharmaceutiques définies ci-dessus.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (A) pour la préparation de compositions topiques utiles pour stimuler la circulation sanguine.

Les composés de formule (A) sont des composés connus et disponibles
35 dans le commerce.

Ils peuvent être aisément fabriqués par les méthodes décrites ou référencées par Liu et al., Organic Preparations and Procedures International, Vol. 35 (2003), 223.

5 La quantité de composé de formule (A) à utiliser dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques pour obtenir l'effet de stimulation sanguine doit être comprise entre 0,001 % et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention va être maintenant décrite plus en détail par le test non limitatif ci-après.

10 Dix sept femmes âgées de 20 à 30 ans ont appliqué sur l'ensemble de l'index de la main gauche une crème et le flux sanguin d'une partie de la phalange médiane de leur index de la main gauche a été mesurée par Doppler (Omega Flow FLO-N1 ; Omega ware Inc.).

La crème utilisée dans ces tests était une crème pour le visage comprenant les ingrédients ci-après :

Ingrédients	Composition chimique	Commercialisés par	% en poids
PARTIE A			
MONTANOV 202	ARACHIDYL ALCOOL & BEHENYL ALCOOL & ARACHIDYLGLUCOSIDE	SEPPIC	3,00
LANOL P	GLYCOL PALMITATE	SEPPIC	5,00
SIMULSOL 165	STEARATE DE POLYETHYLENE GLYCOL 100 & STEARATE DE GLYCERYLE	SEPPIC	2,00
DUB VCI 10	NEOPENTANOATE D'ISODECYLE	STEARINERIE DUBOIS	5,00
LANOL 99	ISONONAOATE D'ISONONYLE	SEPPIC	9,00
PARTIE B			
MICROPEARL M305	POLYMETHYLMETHACRYLATE RETICULE	SEPPIC	2,00
SEPTONIC M3	ASPARTATE DE MAGNESIUM & GLUCONATE DE ZINC & GLUCONATE DE CUIVRE	SEPPIC	1,00
SEPCALM S	SARCOSINATE DE SODIUM & ASPARTATE DE POTASSIUM & ASPARTATE DE MAGNESIUM	SEPPIC	2,00
EDETA BD	ETHYLENEDIAMINE TETRAACETATE DE SODIUM	BASF	0,20
EAU			54,80
PARTIE C			
DC345	CYLOMETHICONE	LAMBERT RIVIERE	8,00
SIMULGEL EG	COPOLYMERE SODIUM ACRYLATE/ ACRYLOYLDIMETHYL TAURATE & ISOHEXADECANE & POLYSORBATE 80	SEPPIC	2,50
PARTIE D			
ALCOOL 96°C	ETHANOL		4,00
SEPICIDE HB	PHENOXYETHANOL/ METHYLPARABEN/ ETHYLPARABEN/PROPYL PARABEN/ BUTYLPARABEN	SEPPIC	0,50

Cette crème a été préparée en mélangeant d'abord les ingrédients de la partie A à 75°C.

Le Micropearl M305 a été dispersé sous agitation magnétique dans de l'eau à 70-75°C puis le reste des ingrédients de la partie B a été mélangé avec la dispersion de Micropearl M305 et chauffé jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.

On a ensuite mélangé la partie A et la partie B puis, sous agitation modérée, on a ajouté successivement le silicone DC 345 et le SIMULGEL EG.

Ensuite, on a ajouté, sous agitation à 45-50°C, l'éthanol et le conservateur SEPICIDE HB.

La crème obtenue a ensuite été versée dans des pots.

Ladite crème pour le visage ne contenant pas de parfum a été utilisée pour les tests de contrôle (produit C1).

On a aussi utilisé la même crème pour le visage contenant soit 1% de parfum de rose (produit T1), soit 0,1% de TMB (produit T2).

Le parfum de rose utilisé pour préparer le produit T1 avait la composition suivante :

Ingrédients	N° CAS	% en poids
Alcool benzylique	100-51-6	2,5
Citral	5392-40-5	0,2
Citronellol	106-22-9	7,5
Eugenol	97-53-0	0,4
Geraniol	106-24-1	11
Acétate de géranyle	105-87-3	0,3
Cis-3-hexèn-1-ol	928-96-1	0,2
Ionone alpha	127-41-3	0,5
Ionone beta	14901-07-6	2,3
Iso cyclo citral	1335-66-6	0,3
Nerol Pure	106-25-2	2,0
Phénylacétaldéhyde	122-78-1	1,2
Acétate de phényléthyle	103-45-7	6,5
Alcool phényl éthylique	60-12-8	62,2
Citrate de triéthyle	77-93-0	2,85

Pour chaque crème, on a mesuré le flux sanguin avant l'application de la crème, immédiatement après l'application de celle-ci, 30 minutes après l'application et finalement 60 minutes après l'application.

Les échantillons de crème ont été appliqués sur les femmes de manière aléatoire.

Le flux sanguin avant l'application de la crème a été fixé à 100 %.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux I à III ci-après ; ils montrent un profil constant de flux sanguin plus élevé pour le produit T2 par rapport au produit T1 et pour le produit T2 par rapport au produit contrôle C1.

5 Aucun avantage par rapport au produit C1 n'apparaît avec le produit T1.

Les résultats ont été examinés en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon ["Introduction to Medical Statistics – OUP – M. Bland, ISBN 0192624288"]. Ce test a confirmé une différence significative avec un degré de confiance de 95 % pour un flux sanguin élevé avec le produit T2 par rapport au produit C1 et par rapport au produit T1, 60 minutes après l'application de la crème et aussi une différence significative pour le flux sanguin plus élevé pour le produit T2 juste après l'application.

Selon ce test, pour un degré de confiance de 95 %, les différences absolues W ont les significations suivantes :

15 $W \leq 34, W \geq 119 \Rightarrow$ différence significative

$34 < W < 119 \Rightarrow$ pas de différence significative

Tableau I
Flux sanguin 60 minutes après application de la crème.
Comparaison de C1 par rapport à T2.

Test 60 minutes après	C1	T2	différence	différence absolue	classement
n° 1	127,94	171,60	-43,66	43,66	12
n° 2	117,21	59,09	58,13	58,13	9
n° 3	121,72	28,38	93,34	93,34	6
n° 4	684,37	163,04	521,33	521,33	1
n° 5	62,76	97,41	-34,65	34,65	13
n° 6	2,39	13,23	-10,84	10,84	16
n° 7	44,37	107,37	-62,99	62,99	8
n° 8	33,25	102,46	-69,21	69,21	7
n° 9	52,94	76,25	-23,30	23,30	15
n° 10	56,02	100,76	-44,74	44,74	11
n° 11	67,88	222,57	-154,69	154,69	4
n° 12	50,38	101,08	-50,70	50,70	10
n° 13	98,60	126,50	-27,90	27,90	14
n° 14	184,64	177,87	6,76	6,76	17
n° 15	36,19	264,91	-228,71	228,71	2
n° 16	41,80	166,96	-125,16	125,16	5
n° 17	115,38	309,09	-193,72	193,72	3
Classement					
total W =				33	

Tableau II
Flux sanguin 60 minutes après application de la crème.
Comparaison de T1 par rapport à T2.

Test 60 minutes après	T1	T2	différence	différence absolue	classement
n° 1	113,52	171,60	-58,08	58,08	10
n° 2	90,00	59,09	30,92	30,92	13
n° 3	19,19	28,38	-9,20	9,20	15
n° 4	161,27	163,04	-1,76	1,76	17
n° 5	35,59	97,41	-61,83	61,83	9
n° 6	105,64	13,23	92,41	92,41	4
n° 7	181,76	107,37	74,39	74,39	7
n° 8	67,43	102,46	-35,04	35,04	11
n° 9	57,40	76,25	-18,85	18,85	14
n° 10	28,91	100,76	-71,86	71,86	8
n° 11	70,36	222,57	-152,21	152,21	3
n° 12	193,48	101,08	92,40	92,40	5
n° 13	121,42	126,50	-5,08	5,08	16
n° 14	94,65	177,87	-83,23	83,23	6
n° 15	44,99	264,91	-219,92	219,92	2
n° 16	133,81	166,96	-33,15	33,15	12
n° 17	70,43	309,09	-238,66	238,66	1
Classement					
total W =				29	

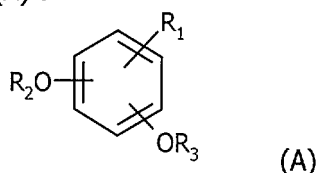
Tableau III

Flux sanguin immédiatement après application de la crème ("après")
comparé au flux sanguin 60 minutes après application ("60 minutes après").

	après	60 min après	différence	différence absolue	classement
n° 1	163,71	171,60	-7,89	7,89	14
n° 2	170,00	59,09	110,92	110,92	4
n° 3	261,32	28,38	232,94	232,94	1
n° 4	87,88	163,04	-75,15	75,15	6
n° 5	61,42	97,41	-36,00	36,00	10
n° 6	7,24	13,23	-5,99	5,99	16
n° 7	119,06	107,37	11,69	11,69	12
n° 8	152,28	102,46	49,81	49,81	8
n° 9	68,69	76,25	-7,55	7,55	15
n° 10	91,16	100,76	-9,60	9,60	13
n° 11	218,71	222,57	-3,86	3,86	17
n° 12	65,73	101,08	-35,35	35,35	11
n° 13	81,27	126,50	-45,23	45,23	9
n° 14	111,35	177,87	-66,53	66,53	7
n° 15	76,52	264,91	-188,39	188,39	2
n° 16	62,44	166,96	-104,52	104,52	5
n° 17	154,29	309,09	-154,80	154,80	3
				Classement total W =	25

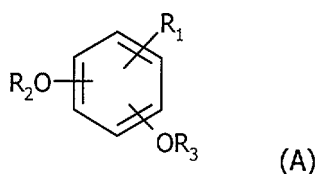
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (A) :



dans laquelle :

- 5 - R₁ représente l'hydrogène, le groupe hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₃,
 - R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle pour son utilisation comme agent stimulateur sanguin.
- 10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ est un groupe alkyle en C₁-C₄, R₂ et R₃ sont le groupe méthyle.
3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ est un groupe alkoxy en C₁-C₃, R₂ et R₃ sont le groupe méthyle.
- 15 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est le 1,3-diméthoxy-5-méthylbenzène ou le 1,3,5-triméthoxybenzène.
5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ est un groupe hydroxy, R₂ et R₃ représentent l'hydrogène.
6. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est le 1,3,5-trihydroxybenzène.
- 20 7. Utilisation d'au moins un composé de formule (A) :



dans laquelle dans laquelle :

- 25 - R₁ représente l'hydrogène, le groupe hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₃,
 - R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle comme agent stimulateur sanguin dans les compositions cosmétiques pour le traitement de la peau et du cuir chevelu.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que R₁ est un groupe alkyle en C₁-C₄, R₂ et R₃ sont le groupe méthyle.

9. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que R₁ est un groupe alkoxy en C₁-C₃, R₂ et R₃ sont le groupe méthyle.

5 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que le composé de formule (A) est choisi parmi le 1,3-diméthoxy-5-méthylbenzène, le 1,3,5-triméthoxybenzène et leurs mélanges.

11. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que R₁, est un groupe hydroxy, R₂ et R₃ représentent l'hydrogène.

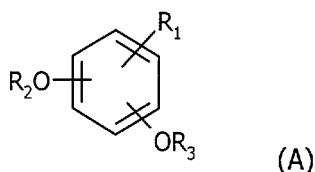
10 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que le composé de formule (A) est le 1,3,5-trihydroxybenzène.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, caractérisée en ce que ledit composé de formule (A) est présent à raison de 0,001 % à 1 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

15 14. Composition cosmétique pour la peau et le cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle contient 0,001 % à 1 % d'au moins un agent stimulant sanguin de formule (A) telle que définie dans la revendication 1, par rapport au poids total de ladite composition.

20 15. Composition cosmétique selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent stimulant sanguin est choisi parmi le 1,3-diméthoxy-5-méthylbenzène, le 1,3,5-triméthoxybenzène, le 1,3,5-trihydroxybenzène et leurs mélanges.

16. Utilisation d'au moins un composé de formule (A) :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène, le groupe hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₃,

30 - R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, représentent l'hydrogène en un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle pour la préparation de compositions topiques utiles pour stimuler la circulation sanguine.

17. Utilisation selon la revendication 16, caractérisée en ce que le composé de formule (A) est présent à raison de 0,001 % à 1 % en poids par rapport au poids total desdites compositions.

18. Utilisation selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce
5 que le composé de formule (A) est choisi parmi le 1,3-diméthoxy-5-méthylbenzène, le 1,3,5-triméthoxybenzène, le 1,3,5-trihydroxybenzène et leurs mélanges.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 651935
FR 0408725

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200217 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2002-126692 XP002327164 & JP 2001 316317 A (KAO CORP) 13 novembre 2001 (2001-11-13) * abrégé *	1-18	C07C43/205 A61K31/05 A61K31/09 A61K7/48 A61K7/06 A61P17/00 C07C39/10
X	----- GB 897 743 A (LOUIS LAFON) 30 mai 1962 (1962-05-30) * exemple 4 *	1	
X	----- GB 1 000 783 A (ORSYMONDE) 11 août 1965 (1965-08-11) * le document en entier *	1,4	
Y	* page 2, colonne de gauche, ligne 35-39 *	1-18	
X	----- US 3 093 544 A (LAFON LOUIS) 11 juin 1963 (1963-06-11) * le document en entier *	1,4,6	
Y	* colonne 2, ligne 67 - colonne 3, ligne 5 *	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	----- EP 0 988 856 A (SHISEIDO COMPANY, LTD; SHISEIDO COMPANY LIMITED) 29 mars 2000 (2000-03-29) * alinéas [0006], [0013] *	2,3	A61K
A	----- US 6 268 333 B1 (OKAZAKI YOSHIRO ET AL) 31 juillet 2001 (2001-07-31) * le document en entier *	1-18	
A	----- EP 0 931 542 A (L'OREAL) 28 juillet 1999 (1999-07-28) * le document en entier *	1-18	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 mai 2005		Engl, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0408725 FA 651935**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 04-05-2005

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2001316317 A	13-11-2001	AUCUN	
GB 897743 A	30-05-1962	AUCUN	
GB 1000783 A	11-08-1965	AUCUN	
US 3093544 A	11-06-1963	AUCUN	
EP 0988856 A	29-03-2000	CN 1255367 A ,C EP 0988856 A2 HK 1029049 A1 JP 2000159666 A KR 2000023421 A TW 550085 B US 6315980 B1	07-06-2000 29-03-2000 04-02-2005 13-06-2000 25-04-2000 01-09-2003 13-11-2001
US 6268333 B1	31-07-2001	JP 3519747 B2 JP 6172781 A	19-04-2004 21-06-1994
EP 0931542 A	28-07-1999	FR 2772613 A1 CA 2255222 A1 DE 69821087 D1 DE 69821087 T2 EP 0931542 A1 ES 2214689 T3 JP 3162028 B2 JP 11246328 A US 6054137 A	25-06-1999 19-06-1999 19-02-2004 23-12-2004 28-07-1999 16-09-2004 25-04-2001 14-09-1999 25-04-2000