

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 septembre 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/073594 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K**
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000325
- (22) Date de dépôt international :
12 février 2004 (12.02.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
03/50023 12 février 2003 (12.02.2003) FR
60/456563 24 mars 2003 (24.03.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
MICHELET, Jean-François [FR/FR]; 41, rue de Bonne,
F-94000 Créteil (FR). **COMMO, Stéphane** [FR/FR]; 5,
avenue de la Porte de la Plaine, F-75015 Paris (FR).
- (74) Mandataire : **L'OREAL**; ALLAB, Myriam - D.I.P.I.,
25-29, quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF AN INHIBITOR OF 15-HYDROXYPROSTAGLANDIN DEHYDROGENASE IN ORDER TO STIMULATE PIGMENTATION OF THE SKIN OR SKIN APPENDAGES

(54) Titre : UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE 15-HYDROXY PROSTAGLANDINE DESHYDROGENASE POUR FAVORISER LA PIGMENTATION DE LA PEAU OU DES PHANERES

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one inhibitor of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in a composition or for the preparation of a composition that is intended to stimulate pigmentation of the skin and/or skin appendages. The invention also relates to compositions containing one such inhibitor and to a cosmetic method of stimulating pigmentation of the skin and/or hair.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'au moins un inhibiteur de la 15 hydroxyprostaglandine déshydrogénase dans une composition ou pour la préparation d'une composition destinée à favoriser la pigmentation de la peau et/ou des 10 phanères. Elle concerne également des compositions contenant un tel inhibiteur et un procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation de la peau, des poils et/ou des cheveux

WO 2004/073594 A2

Utilisation d'un inhibiteur de 15-hydroxy prostaglandine déshydrogénase pour favoriser la pigmentation de la peau ou des phanères

La présente invention se rapporte à un procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou des phanères, en particulier des cheveux et/ou des poils et à l'utilisation d'inhibiteurs de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase dans des compositions destinées à lutter contre la canitie. Elle concerne notamment l'utilisation de composés tétrazoliques, styryl-pyrazol, phényl-furannes, phényl-thiophène, phényl pyrrazol, pyrazol-carboxamide, 2-thioacétamide ou azoïques comme agent pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou des phanères et/ou pour limiter et/ou prévenir la dépigmentation.

La couleur des cheveux et de la peau humaine est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race, du sexe et de l'âge. Elle est principalement déterminée par la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine.

La synthèse de la mélanine ou mélanogénèse est complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine ---> Dopa ---> Dopaquinone ---> Dopachrome ---> Mélanine

La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydoreductase EC 1.14.18.1) intervient dans cette suite de réactions en catalysant notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) et la réaction de transformation de la Dopa en Dopaquinone.

La partie supérieure du follicule pileux se présente comme une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce jusqu'aux couches profondes du derme. La partie inférieure, ou bulbe pileux, comporte elle-même une invagination dans laquelle se trouve la papille dermique. On trouve, autour de la papille dermique, dans la partie inférieure du bulbe une zone peuplée de cellules à haut taux de prolifération (cellules de la matrice). Ces cellules sont les précurseurs des cellules kératinisées qui constitueront le cheveu. Les cellules qui résultent de la prolifération de ces précurseurs migrent verticalement dans le bulbe et se kératinisent progressivement dans la partie supérieure du bulbe, cet

ensemble de cellules kératinisées formera la tige pileuse. La pigmentation du cheveu et des poils requiert la présence de mélanocytes au niveau du bulbe du follicule pileux. Ces mélanocytes sont dans un état actif, c'est-à-dire qu'ils synthétisent des mélanines. Ces pigments sont transmis aux kératinocytes destinés à former la tige pileuse ce qui conduira
5 à la pousse d'un cheveu ou d'un poil pigmenté. Cette structure est appelée "unité folliculaire de pigmentation".

On sait que dans la plupart des populations la coloration brune de la peau et le maintien d'une coloration constante du cheveu sont des aspirations importantes.

Il est admis que l'apparition de poils et/ou de cheveux gris ou blancs, ou canitie, est
10 associée à une diminution de mélanine dans la tige pileuse. Ce phénomène survient naturellement au cours de la vie d'un individu. Toutefois, l'être humain cherche à avoir un aspect plus jeune et dans un but esthétique, il est souvent tenté de lutter contre ce phénomène, surtout lorsqu'il se produit à un âge relativement précoce.

On a ainsi proposé de nombreuses solutions dans le domaine de la coloration artificielle
15 par apport de colorants exogènes visant à donner aux cheveux une coloration la plus proche possible de ce qu'elle est naturellement. Une autre approche consiste à stimuler la voie naturelle de la pigmentation.

Parmi les solutions proposées, on peut citer des compositions contenant un inhibiteur de phosphodiesterases (WO9517161), des fragments d'ADN (WO9501773), du diacyl glycérol (WO9404122), des prostaglandines (WO9511003) ou des dérivés de pyrimidine
20 3-oxyde (EP829260).

Cependant il existe toujours un besoin de nouvelles solutions efficaces pour favoriser la pigmentation de la peau, des cheveux et/ou des poils et donc prévenir ou diminuer la
25 canitie.

De manière inattendue, la demanderesse a maintenant trouvé qu'il était possible de stimuler la synthèse de mélanine par des mélanocytes en inhibant spécifiquement la dégradation des prostaglandines synthétisés par ces mélanocytes ou celles présentes
30 dans son environnement.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un inhibiteur de la
15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase dans une composition ou pour la préparation d'une composition destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des phanères, en
35 particulier des cheveux et/ou des poils.

On avait précédemment décrit l'implication de certaines prostaglandines dans la pigmentation chez l'homme ou chez l'animal, des poils ou de la peau. (Wand M., 1997, Arch. Ophthalmol, **115**; Abdel Malek et al, 1987, cancer Res., **47**)

- 5 Cependant, les prostaglandines sont des molécules au temps de demi-vie biologique très court et agissant de façon autocrine ou paracrine, ceci traduisant le caractère local et labile du métabolisme des prostaglandines (Narumiya S et *al.*, 1999, *Physiol Rev*, **79(4)**, 1193-1226).
- 10 De manière surprenante, la demanderesse a maintenant mis en évidence qu'une enzyme spécifiquement impliquée dans la dégradation de ces prostaglandines est exprimée dans les fibroblastes de la papille dermique du cheveu, qui est un compartiment déterminant pour la vie du cheveu. En effet, la demanderesse a maintenant prouvé l'expression de 15 hydroxy prostaglandine déshydrogénase (15-PGDH) à ce niveau.
- 15 De plus, il a été montré dans le cadre de l'invention, que cette enzyme est également exprimée dans le mélanocyte du cheveu, ce qui n'avait jamais été mis en évidence jusqu'à présent.
- 20 La 15-PGDH est une enzyme clé dans la désactivation des prostaglandines; la 15-PGDH de type 1 répond à la classification EC 1.1.1.141 et est NAD⁺ dépendante. Cette enzyme catalyse une réaction d'oxydation sur le carbone 15 de l'hydroxyle en cétone. Elle a été isolée de rein de porc; on a notamment observé son inhibition par une hormone thyroïdienne, la tri-iodo thyronine, à des doses très supérieures aux doses
- 25 physiologiques. La 15-PGDH de type 2 est NADP dépendante.
- Cependant on n'avait jamais mis en évidence la présence de 15-PGDH dans la papille dermique et le mélanocyte du cheveu, et il n'avait jamais été proposé d'utiliser un inhibiteur de 15 PGDH pour favoriser la pigmentation de la peau, des poils et/ou des
- 30 cheveux.
- Conformément à l'invention, il est possible de réguler localement le taux de prostaglandines (dont le mode d'action est autocrine et paracrine) notamment celui présent au niveau du mélanocyte, en particulier du cheveu, en agissant sur la
- 35 dégradation catalysée à la fois par la 15-PGDH du mélanocyte et du fibroblaste de la papille dermique.

La demanderesse a en outre montré de façon surprenante que les mélanocytes de cheveux expriment la prostaglandine H synthase 1 (PGHS-1 ou COX-1, E.C : 1.14.99.1). Ceci démontre pour la première fois que les mélanocytes de cheveux possèdent un métabolisme des prostaglandines autonome.

De manière inattendue, on a montré dans le cadre de la présente invention qu'il était possible d'inhiber spécifiquement la 15-PGDH présente au niveau de la papille dermique et/ou du mélanocyte de cheveu. Une telle inhibition permet donc de freiner la désactivation des prostaglandines dans l'environnement du mélanocyte de cheveu. Les prostaglandines peuvent donc continuer par voie autocrine ou paracrine de stimuler les mélanocytes. En effet, l'application de tels inhibiteurs stimule la production par les mélanocytes de mélanine.

Par inhibiteur de la 15-PGDH on entend au sens de l'invention toute substance, composé simple ou complexe, d'origine naturelle ou synthétique, capable d'inhiber ou de diminuer l'activité de l'enzyme 15-PGDH, et/ou capable d'inhiber, diminuer ou ralentir la réaction catalysée par cette enzyme. Les inhibiteurs de 15-PGDH selon l'invention sont de préférence des inhibiteurs de la 15-PGDH de type 1.

Avantageusement, l'inhibiteur est un inhibiteur spécifique de la 15-PGDH de type 1, NAD dépendante.

Par phanères, on entend l'ensemble des annexes tégumentaires et notamment les ongles, les poils et les cheveux. Par poils et cheveux on entend l'ensemble des annexes pileuses et notamment également les cils et les sourcils.

Les compositions selon l'invention pourront être appliquées par toute voie appropriée, notamment orale, parentérale ou topique externe, et leur formulation sera adaptée par l'homme du métier, en particulier pour des compositions cosmétiques ou dermatologiques. Avantageusement, les compositions selon l'invention sont destinées à une administration par voie topique. Elles contiennent un milieu physiologiquement acceptable, en particulier un milieu cosmétologiquement ou pharmaceutiquement, notamment dermatologiquement acceptable.

Dans un mode de réalisation préféré, une composition selon l'invention contient des excipients adaptés à une administration sur le cuir chevelu.

L'invention donc notamment pour objet l'utilisation d'au moins un inhibiteur de 15-PGDH comme agent pour favoriser et/ou induire et/ou stimuler la pigmentation de la peau et/ou des phanères, et/ou comme agent pour prévenir et/ou limiter la dépigmentation et/ou le blanchiment de la peau et/ou des phanères, notamment comme agent pour prévenir
5 et/ou limiter la canitie; cet agent est plus particulièrement mis en œuvre chez les mammifères, en particulier chez l'être humain.

Selon un autre de ses aspects, l'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins un inhibiteur de 15-PGDH dans une composition cosmétique de soin de la peau ou de soin capillaire, pour favoriser et/ou induire et/ou stimuler la pigmentation de la peau
10 et/ou des phanères, et/ou pour prévenir et/ou limiter la dépigmentation et/ou le blanchiment de la peau et/ou des phanères et/ou pour prévenir et/ou limiter la canitie.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un inhibiteur de 15-PGDH pour la préparation d'une composition destinée à favoriser et/ou induire et/ou stimuler la pigmentation de la peau et/ou des phanères, et/ou destinée à prévenir et/ou limiter la
15 dépigmentation et/ou le blanchiment de la peau et/ou des phanères et/ou destinée à prévenir et/ou limiter la canitie.

Les compositions adaptées à la mise en œuvre de l'invention sont notamment des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques, ou des compositions
20 pharmaceutiques.

Par "composition cosmétique", on entend notamment toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de
25 les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou de les maintenir en bon état (directive cosmétique 76/768/CEE modifiée).

Cependant, au sens de la présente invention on entend également par compositions cosmétiques des compositions destinées à être absorbées par toute voie permettant un
30 passage systémique, en particulier par voie orale, en vue de protéger ou maintenir en bon état les parties superficielles du corps, ou d'améliorer l'apparence des individus, en particulier au niveau de la peau et ses annexes.

Le milieu physiologiquement acceptable dans lequel on utilise les inhibiteurs de 15-PGDH selon l'invention peut être anhydre ou aqueux.
35

La composition peut comprendre un milieu cosmétologiquement acceptable pouvant être constitué d'eau ou d'un mélange d'eau et d'au moins un solvant choisi parmi les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants organiques amphiphiles et leurs mélanges.

- 5 On entend par milieu anhydre, un milieu solvant contenant moins de 1% d'eau. Ce milieu peut être constitué d'un solvant ou d'un mélange de solvants choisi plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C2-C4 comme l'alcool éthylique, les alkylèneglycols comme le propylèneglycol, et les alkyléthers d'alkylèneglycols ou de dialkylèneglycols, dont les radicaux alkyle ou alkylène contiennent de 1 à 4 atomes de carbone. On entend
10 par milieu aqueux, un milieu constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un autre solvant physiologiquement acceptable, choisi notamment parmi les solvants organiques cités ci-dessus. Dans ce dernier cas, ces autres solvants, lorsqu'ils sont présents, représentent environ 5 à 95% en poids de la composition.

- Il est possible que le milieu physiologiquement acceptable puisse contenir d'autres
15 adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tels que des agents tensioactifs, des agents épaississants ou gélifiants, des agents cosmétiques, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants bien connus dans l'état de la technique, et en quantités suffisantes pour obtenir la forme de
20 présentation désirée, notamment de lotion plus ou moins épaissie, de gel, d'émulsion, ou de crème. L'utilisation peut éventuellement se faire sous une forme pressurisée en aérosol ou vaporisée à partir d'un flacon pompe.

- Pour une application topique, la composition utilisable selon l'invention peut être notamment sous la forme de solutions ou de suspensions aqueuse, alcoolique, hydroalcoolique ou huileuse, ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de
25 consistance liquide ou semi-liquide ou pâteuses, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H) ou multiples, , d'une poudre libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter
30 sous forme d'onguent, de teinture, de laits, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gels aqueux ou anhydres, de spray, de suspension, de shampooing, d'aérosol ou de mousse. Elle peut être anhydre ou aqueuse. Elle peut également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

- 35 Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

La composition utilisable selon l'invention peut en particulier consister en une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, des lotions restructurantes pour les cheveux, un masque, etc.

- 5 La composition cosmétique selon l'invention sera préférentiellement une crème, une lotion capillaire, un shampooing ou un après-shampooing. Elle peut être utilisée notamment dans les traitements mettant en oeuvre une application qui est suivie ou non suivie d'un rinçage, ou encore sous forme de shampooing.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous
10 forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, gel, d'onguent, pommade, poudre, baume, patch, tampon imbibé, pain, mousse.

- 15 En particulier la composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire, par exemple d'application journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampooing ou d'un après-shampooing capillaire, en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de
20 la coiffure (laque, produit pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, d'une crème ou d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.

Par ailleurs, pour une application sur les cils ou les poils, la composition à laquelle
25 s'applique l'invention peut se présenter sous forme d'un mascara, pigmenté ou non, à appliquer à la brosse sur les cils ou encore sur les poils de barbe ou de moustache.

Pour une composition à usage par injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse. Pour un usage par voie orale, la composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables
30 ou de comprimés.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention se présente sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampooing ou d'après-shampooing capillaire, de mascara capillaire ou des cils.

35

Les quantités des différents constituants du milieu physiologique de la composition selon

l'invention sont ceux généralement utilisées dans les domaines considérés

Elle peut également se présenter sous forme de teinture ou de mascara à appliquer au pinceau ou au peigne, en particulier sur les cils, les sourcils ou les cheveux.

Elle peut également se présenter sous forme de vernis destiné à être appliqué à la
5 surface de l'ongle.

Les quantités des différents constituants des compositions utilisables selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

10 Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les co-émulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis
15 parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% , voire de 1 à 8% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules ou sphérules lipidiques.

Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une solution ou un gel huileux, la
20 phase grasse peut représenter plus de 90% du poids total de la composition.

Avantageusement, la composition est une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5% à 99,9% et mieux de 8% à 80%.

25 Pour une application mascara en particulier des cils, la composition de l'invention est une dispersion de cire-dans-eau ou de cire-dans-huile, une huile gélifiée, un gel aqueux, ce mascara étant, en outre, pigmenté ou non.

Avantageusement, la composition comprendra des microsphères, des nanosphères, des
30 liposomes, des oléosomes ou des nanocapsules, dans lesquels au moins un agent inhibiteur de la 15-PGDH sera encapsulé. Des exemples de telles formulations sont décrits notamment dans les brevets EP199636, EP 375520, EP447318, EP557489, WO 97/12602, EP1151741 ou US 5 914126.

35 A titre d'exemple, les microsphères pourront être préparées selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 0 375 520.

Les nanosphères pourront se présenter sous forme de suspension aqueuse et être préparées selon les méthodes décrites dans les demandes de brevet FR 0015686 et FR 0101438.

- 5 Les oléosomes consistent en une émulsion huile dans eau formée par des globules huileux pourvus d'un enrobage cristal liquide lamellaire dispersé dans une phase aqueuse (voir les demandes de brevet EP 0 641 557 et EP 0 705 593).

10 L'inhibiteur de 15PGDH pourra aussi être encapsulé dans des nanocapsules consistant en un enrobage lamellaire obtenu à partir d'un tensio-actif siliconé tel que décrit dans la demande de brevet EP 0 780 115; les nanocapsules pourront également être préparées à base de polyesters sulfonique hydrodispersibles selon par exemple la technique décrite dans la demande de brevet FR 0113337.

15 De façon connue, la composition selon l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01% à 20%, notamment inférieur ou égal à
20 10% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

25 La phase grasse peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25°C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou triphasique.

30 La phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits "pâteux" ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.

35 La phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en C₁ à C₈ tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl diméthiconocopolyol (avec alkyle ≥ 8) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconocopolyols et leurs mélanges, notamment le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose® 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

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

Lorsque la composition est épaissie ou gélifiée à l'aide d'un agent épaississant, ce dernier est généralement présent dans des concentrations comprises entre environ 0,1 et 6% par rapport au poids total de la composition.

De préférence, le ou les agents inhibiteurs sont présents à une concentration supérieure ou égale à 10^{-3} %, notamment de 0,001% à 5% p/v par rapport à la composition, de manière encore préférée de 0,01 à 2%. Toutefois ces quantités seront adaptées par l'homme du métier selon le composé utilisé, pour obtenir une activité d'inhibition enzymatique équivalente à une inhibition pratiquement totale de l'enzyme 15-PGDH dans les conditions d'application de la composition, la concentration utilisée étant généralement supérieure ou égale à celle pour laquelle une inhibition de 100% de la 15-PGDH est observée in vitro. La concentration en agent inhibiteur de 15-PGDH sera notamment 50 à 500 fois supérieure à la concentration pour laquelle une inhibition de

100% de la 15-PGDH a été observée in vitro, par exemple on utilisera de concentrations d'environ 100 fois celle correspondant à une inhibition totale in vitro.

- 5 La quantité efficace d'inhibiteur de 15-PGDH correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir favoriser la pigmentation de la peau et/ou des phanères, et/ou limiter leur blanchiment) et sera évaluée aisément par l'homme du métier en fonction de la nature de l'inhibiteur utilisé, de la personne à laquelle on l'applique et du temps de cette application.
- 10 Des inhibiteurs de la 15-PGDH adaptés pourront être déterminés par l'homme du métier; l'agent inhibiteur sera notamment choisi parmi le traxanox, ses sels et ses esters, le nafazatom, les sulfasalazines, le PhCL28A (Berry et al, J. Pharm. Pharmacol., 1985, 37, 622-628), ou les thiazolidinediones telles que décrites par Cho et al (Arch. Biochem. Biophys., 2002; **405**, 247-251).
- 15 De préférence, les inhibiteurs de 15PGDH NAD dépendante selon l'invention ne sont pas inhibiteurs des prostaglandines H synthase ou cyclooxygénases, aussi désignées par l'abréviation COX, qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
- 20 En particulier, si le ou les inhibiteurs de 15 PGDH sont introduits dans les compositions selon l'invention sous forme d'extraits végétaux, ces extraits sont essentiellement exempts de flavonoïdes et/ou n'ont pas d'activité inhibitrice des COX (PGHS) aux doses utilisées.
- 25 Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, la composition comprendra au moins un inhibiteur spécifique de la 15 PGDH; par inhibiteur spécifique on entend un actif qui soit peu ou pas inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, en particulier de la synthèse de PGF2 α ou de PGE2. De préférence, l'inhibiteur de la 15PGDH ne sera peu ou pas inhibiteur de la prostaglandine synthase (PGF synthase).
- 30 En effet, dans le cadre de ses recherches, la demanderesse a maintenant trouvé, de façon inattendue, que la PGF synthase est également exprimée dans la papille dermique. Le maintien d'une quantité efficace de prostaglandines au site d'action résulte donc d'un équilibre biologique complexe entre la synthèse et la dégradation de ces molécules. L'apport exogène de composés inhibant le catabolisme sera donc moins
- 35 efficace si cette activité est combinée à une inhibition de la synthèse.

En complément ou remplacement de cet apport exogène, la demanderesse a maintenant mis en évidence qu'il est possible de favoriser le maintien d'un pool endogène de prostaglandines, et donc le maintien voire l'augmentation de la pigmentation de la peau et des phanères, en particulier des cheveux.

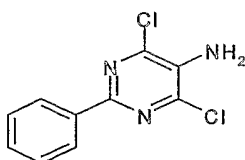
5

En application de la présente invention, il est maintenant possible de cibler des composés particulièrement actifs, pour lesquels l'activité inhibitrice de la 15-PGDH est significativement supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase. Le rapport entre les activités inhibitrices respectivement de la 15PGDH et de la PGF synthase pour la
10 dose administrée, déterminées notamment par les concentrations inhibitrices de 50% de l'activité enzymatique, sera au moins supérieur à 1, de préférence d'au moins 3:1, avantageusement supérieur ou égal à 5:1. Des agents particulièrement adaptés à la mise en œuvre de l'invention présentent un ratio entre les activités inhibitrices de la
15 15PGDH et de la PGF synthase supérieur ou égal à 10:1, en particulier supérieur ou égal à 15, de préférence supérieur ou égal à 25 :1.

à cet égard, des composés particulièrement adaptés à la mise en œuvre de l'invention sont les composés répondant aux formules suivantes :

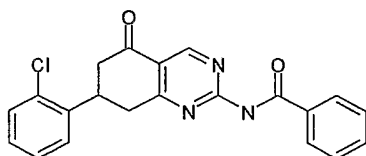
Molécule A:

20



Molécule B:

25



Le choix d'autres agents actifs sur l'inhibition de la 15-PGDH selon la présente invention
30 pourra être effectué par l'homme du métier en mettant en œuvre un test simple à partir de candidats potentiels. Ce test consistera à comparer la cinétique d'une réaction

catalysée par cette enzyme, dans un milieu réactionnel comprenant un substrat de l'enzyme et d'éventuels co-substrats, en présence ou non du composé dont on veut évaluer le rôle d'inhibiteur de la 15-PGDH; les conditions de la réaction (pH, température, temps de réaction, etc.) sont celles adaptées à la réaction et sont les mêmes pour la mesure en présence ou en absence du composé ou de la substance à tester.

Pour cela, par exemple, on met en présence l'enzyme 15-PGDH à une concentration finale de $7 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, son co-substrat (β -NAD) et un substrat (PGE2) aux concentrations correspondant aux conditions classiquement mises en œuvre pour ce test tel que décrit par exemple par Cho et Taï, (Inhibition of NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) by cyclooxygenase inhibitors and chemopreventive agents. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2002, 67(6): 461-465), par exemple 1,5 mM de β -NAD et 50 μ M de prostaglandine E2. On mesure la vitesse de réaction à 37°C pendant 1 minute. On réalise la même réaction, mais en ajoutant dans le milieu en début de réaction le composé à tester. On compare la vitesse maximale de réaction enzymatique par unité de temps (V_{max}) mesurée en présence du composé à celle du témoin sans composé, et l'on détermine le pourcentage d'inhibition [$100 - (V_{max} \text{ essai} \times 100) / V_{max} \text{ témoin}$].

Les composés notés inhibiteurs de la 15PGDH sont alors testés pour leur capacité à inhiber la PGF synthase. Pour cela, par exemple, on met en présence l'enzyme PGFS à une concentration finale de $25 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, son co-substrat (le β -NADPH₂) et un substrat (par exemple la phénanthrène quinone) aux concentrations classiquement mises en œuvre pour ce test tel que décrit par exemple par Suzuki et al. (cDNA cloning, expression and mutagenesis study of liver-type prostaglandin F synthase. *J Biol Chem*, 1999, 274(1): 241-248), c'est à dire 100 μ M de β -NADPH₂ et 20 μ M de phénanthrène quinone. On mesure la vitesse maximale de réaction par unité de temps à 37°C. On réalise la même réaction, mais en ajoutant dans le milieu en début de réaction le composé à tester. On compare la vitesse maximale de réaction enzymatique avec le composé à celle du témoin sans composé, et l'on détermine le pourcentage d'inhibition [$100 - (V_{max} \text{ essai} \times 100) / V_{max} \text{ témoin}$].

On compare ensuite le pourcentage d'inhibition de la réaction catalysée par la 15-PGDH et celui de la réaction catalysée par la PGFS. De façon plus précise, on établit le ratio des IC₅₀ d'un composé vis-à-vis de la PGFS et de la 15-PGDH (IC₅₀ PGFS / IC₅₀ 15-

PGDH). L'IC50 est la concentration du composé pour laquelle la Vmax est réduite de 50%.

L'activité de composés montrant une inhibition sélective de la 15-PGDH au sens de la
5 présente invention pourra également être mise en évidence en mesurant le taux de
prostaglandines dans un modèle cellulaire mimant l'environnement enzymatique de la
papille du cheveu. Cela permet d'évaluer l'efficacité d'un inhibiteur sélectif de 15-PGDH
sur la protection des prostaglandines dans un système biologique complexe produisant
les différents types d'enzymes impliquées dans le métabolisme de ces molécules. Par
10 exemple, on utilise une culture de promonocytes, qui sont des précurseurs des
macrophages dans certaines conditions, modèle très répandu pour étudier le
métabolisme des prostaglandines.

En effet, les esters de phorbol (PMA 10 nM) provoquent en 24h00 la différenciation de la
lignée de promonocytes U937 en macrophages; cette différenciation s'accompagne par
15 l'induction de la 15-PGDH. (Tong et Tai, *Biochim Biophys Acta*, 2000; 1497 : 61-68).

Par ailleurs, une stimulation de ces macrophages par du LPS (lipopolysaccharide extrait
de paroi bactérienne) induit (à 100 ng/ml) en 6h00 la PGHS-2 (ou COX-2), enzyme
responsable (au même titre que COX-1) de la synthèse de PGH2, précurseur (entre
autres) via la PGFS, de PGF2 α . (Arias-Negrete et al., 1995. *Biochem Biophys Res*
20 *Commun*, 208(2), 582-589).

Dans une 1^{ère} étape, on cultive des précurseurs de macrophages dans un milieu adapté,
en présence d'un composé stimulant leur différenciation et l'induction de la 15-PGDH,
puis on stimule la production de prostaglandines par ces cellules, par exemple par des
LPS sous forme d'extrait ou purifiés; cette 2^{nde} étape est effectuée en présence ou non du
25 composé à tester. On compare les concentrations de prostaglandines, en particulier de
PGF2 α obtenues en présence du composé inhibiteur de 15-PGDH à tester, à celle du
témoin ne contenant que l'inducteur de 15-PGDH, cette mesure pouvant s'effectuer par
toute méthode connue de l'homme du métier, notamment par dosage immuno-
enzymatique. Au moment du dosage la quantité de PGF2 α mesurée est donc la
30 résultante des deux activités enzymatiques pour lesquelles les composés testés sont
plus ou moins actifs : celle de la PGFS qui conduit à la synthèse de PGF2 α et celle de la
15-PGDH qui conduit à la dégradation. En présence d'un inhibiteur non sélectif de la 15-
PGDH (inhibiteur aussi de PGFS) on assistera à une baisse de PGF2 α (correspondant à
une baisse de la synthèse par action du produit sur la PGFS). En présence d'un
35 inhibiteur sélectif de la 15-PGDH on assistera à une augmentation de PGF2 α qui

de 4 à 7 atomes, le cycle hydrocarboné ou le radical alkyle étant saturé ou non et éventuellement substitué par au moins un substituant A_2 ;

- R_3 est choisi parmi l'hydrogène, OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CF_3 , $NR_6COR'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6CONR'_6R''_6$, $NR_6CSR'_6$, $NR_6CSNR'_6R''_6$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles hydrocarbonés de 4 à 7 atomes, séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles hydrocarbonés étant, en outre, saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_3 , avec R_6 , R'_6 et R''_6 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié, ou un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, le radical alkyle ou le cycle hydrocarboné étant saturé ou non et éventuellement substitué par au moins un substituant A_4 ;
- R_4 est choisi parmi l'hydrogène, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $COSR_7$, $CSNR_7R'_7$, les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles hydrocarbonés de 4 à 7 atomes, séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles hydrocarbonés étant, en outre, saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ; R_4 peut, en outre, représenter, dans le cas de la formule (II), un halogène, OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, $OCOR_7$, $SCOR_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$ ou $NR_7CSNR'_7R''_7$, avec R_7 , R'_7 , R''_7 et R'''_7 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié, ou un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, le radical alkyle ou le cycle hydrocarboné étant saturé ou non et éventuellement substitué par au moins un substituant A_6 ;
- A_1 et A_2 sont indépendamment choisis parmi les halogènes, les hétérocycles comportant de 4 à 7 atomes et au moins un hétéroatome, OR_8 , SR_8 , $NR_8R'_8$, $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, CF_3 , CN , $NR_8COR'_8$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R'_8$, $NR_8SO_2R'_8$, COR_8 , CSR_8 , $OCOR_8$, $COSR_8$, $SCOR_8$, $CSNR_8R'_8$, $NR_8CONR'_8R''_8$, $NR_8C(=NR'_8)NR''_8R'''_8$, $NR_8CSR'_8$, $NR_8CSNR'_8R''_8$;
- A_3 et A_4 sont indépendamment choisis parmi les halogènes, R_9 , OR_9 , SR_9 , $NR_9R'_9$, $COOR_9$, $CONR_9R'_9$, CF_3 , CN , $NR_9COR'_9$, SO_2R_9 , $SO_2NR_9R'_9$, $NR_9SO_2R'_9$, CSR_9 , $OCOR_9$, $COSR_9$, $SCOR_9$, $CSNR_9R'_9$, $NR_9CONR'_9R''_9$, $NR_9C(=NR'_9)NR''_9R'''_9$, $NR_9CSR'_9$, $NR_9CSNR'_9R''_9$;
- A_5 et A_6 sont indépendamment choisis parmi les halogènes, R_{10} , OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSR'_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$;

- $R_8, R'_8, R''_8, R'''_8, R_9, R'_9, R''_9, R'''_9, R_{10}, R'_{10}, R''_{10}$ et R'''_{10} désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, saturé ou non, ou un radical benzyle.

- 5 L'invention se rapporte encore à l'utilisation d'au moins un composé tétrazolique de formule (I) ou (II) ou forme tautomère ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la pigmentation des cheveux des êtres humains et/ou de la peau.
- 10 Avantageusement, les composés de formule (I) ou (II), sous forme salifiée ou non, présentent une activité inhibitrice de la 15-PGDH qui est supérieure à l'activité d'inhibition de la PGF synthase.
- Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) ou (II) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) ou de
- 15 formule (II), sous forme acide ou basique que sous forme de sel.

- "Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I), un ou plusieurs composés de formule (II) ou un mélange de composés de formule (I) et de formule (II).
- 20 Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou un mélange d'isomères cis/trans. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. Ils peuvent être également des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

- 25 Par cycle "hydrocarboné", on entend au sens de l'invention un cycle ne contenant que des liaisons carbone-carbone pour former le cycle.
- Selon l'invention, les cycles employés pour R_1 à R_4 dans les formules (I) et (II) comportent indépendamment de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés. Ils peuvent, de plus, être seuls ou accolés à un autre cycle de
- 30 même structure chimique ou non. En outre, R_1 et R_2 comportent éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations.

- Selon l'invention, les cycles employés pour $R_5, R'_5, R''_5, R'''_5, R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_7, R'_7, R''_7, R'''_7, R_8, R'_8, R''_8, R'''_8, R_9, R'_9, R''_9, R'''_9, R_{10}, R'_{10}, R''_{10}$ et R'''_{10} dans les formules (I)
- 35 et (II) comportent indépendamment de 4 à 7 atomes de carbone et mieux de 5 à 6 atomes de carbone. Ils peuvent être saturés ou mieux insaturés.

Par ailleurs, les hétérocycles employés pour A_1 et A_2 dans les formules (I) et (II) comportent un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. Ils comportent, en outre, indépendamment de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. De plus, ils peuvent être saturés ou insaturés.

Comme cycles hydrocarbonés saturés utilisables dans les formules (I) ou (II) on peut citer le radical cyclopentyle ou cyclohexyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiazole. Comme cycles hydrocarbonés insaturés, on peut citer le radical phényle, naphthyle. En outre, ces cycles peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants ayant la définition indiquée ci-dessus pour A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 et A_6 , selon qu'il s'agit de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R'_5 , R''_5 , R'''_5 , R_6 , R'_6 , R''_6 , R_7 , R'_7 , R''_7 ou de R'''_7 .

Par radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C20 on entend selon l'invention les radicaux acycliques provenant de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène dans la molécule d'un hydrocarbure, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone et en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiobutyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle ainsi que leurs isomères de position correspondant. Comme exemple de radical alkyle (saturé) utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-butyle, iso-propyle, n-hexyle.

Comme atome d'halogène, on peut utiliser les atomes de chlore, de fluor, d'iode ou de brome, et plus spécialement de chlore.

Selon l'invention, les composés de formule (I) ou (II) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. En outre, les substituants A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 et A_6 peuvent être situés en toute position du cycle le portant et en particulier en position adjacente au groupement portant le cycle tétrazole.

Selon un mode de réalisation, l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et notamment un atome de fluor ou de chlore. En particulier, R_1 et R_2 représentent l'hydrogène.

Avantageusement, R_3 représente $NR_6R'_6$ ou un radical aryle, et dans un mode de réalisation particulier un radical naphthyle ou phényle, éventuellement substitué par le substituant A_3 . En particulier, A_3 représente OR_9 .

- 5 Selon un mode de réalisation, R_6 représente l'hydrogène et R'_6 un radical aryle, en particulier phényle, éventuellement substitué par le groupe OR_9 .

En particulier, R_9 représente un radical alkyle en C_1-C_{20} et mieux en C_1-C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé et par exemple le radical méthyle.

10

Selon un mode de réalisation de l'invention, R_4 représente un radical aryle et notamment un radical naphthyle ou phényle.

- 15 Par sels de composé de formule (I) ou (II), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I) ou (II).

20 Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}) et de manganèse (Mn^{2+}) ; les hydroxydes et les carbonates.

Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane.

25

Des composés adaptés à la mise en œuvre de l'invention sont en particulier les composés inhibiteurs de 15-PGDH de formule (I) ou (II) telles que définies ci-dessus, dans lesquelles:

- R_1 et R_2 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, OR_5 ,
30 SR_5 , $NR_5R'_5$, $COOR_5$, CF_3 , CN, les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles étant, en outre, saturés ou non, où R_5 et R'_5 désignent indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, ou un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, le
35 cycle hydrocarboné ou le radical alkyle étant saturé ou non ;

- R_3 est choisi parmi l'hydrogène, OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CF_3 , les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles hydrocarbonés de 4 à 7 atomes, séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles hydrocarbonés étant, en outre, saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_3 , avec R_6 et R'_6 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, ou un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, le radical alkyle ou le cycle hydrocarboné étant saturé ou non et éventuellement substitué par au moins un substituant A_4 ;
- R_4 est choisi parmi l'hydrogène, $COOR_7$, CSR_7 , les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles hydrocarbonés de 4 à 7 atomes, séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles hydrocarbonés étant, en outre, saturés ou non ; R_4 peut, en outre, représenter, dans le cas de la formule (II), un halogène, OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CF_3 , CN , avec R_7 et R'_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, ou un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, le radical alkyle ou le cycle hydrocarboné étant saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, CF_3 , avec R_{10} et R'_{10} désignant un radical alkyle en C_1-C_{20} linéaire ou ramifié, saturé ou non;
- A_3 et A_4 sont indépendamment choisis parmi les halogènes, R_9 , OR_9 , SR_9 , $NR_9R'_9$, $COOR_9$, CF_3 , avec R_9 et R'_9 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, saturé ou non, ou un radical benzyle.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les composés inhibiteurs de la 15-PGDH sont tels que dans la formule (I) ou (II) définie précédemment,

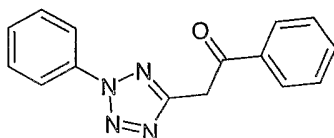
- R_3 est choisi parmi l'hydrogène, OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CF_3 , les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles hydrocarbonés de 4 à 7 atomes, séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles hydrocarbonés étant, en outre, saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_3 , avec R_6 et R'_6 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, ou un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, le radical alkyle ou le cycle hydrocarboné étant saturé ou non et éventuellement substitué par au moins un substituant A_4 ;
- R_4 est choisi parmi l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , linéaires ou ramifiés, et les cycles hydrocarbonés de 4 à 7 atomes, séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles hydrocarbonés étant, en outre, saturés ou non éventuellement substitué par

au moins un substituant choisi parmi OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, CF_3 , avec R_{10} et R'_{10} désignant un radical alkyle en C_1 - C_{20} linéaire ou ramifié, saturé ou non;

- A_3 et A_4 sont indépendamment choisis parmi R_9 , OR_9 , SR_9 , $NR_9R'_9$, $COOR_9$, avec R_9 et R'_9 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_{20} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, un cycle hydrocarboné de 4 à 7 atomes, saturé ou non, ou un radical benzyle.

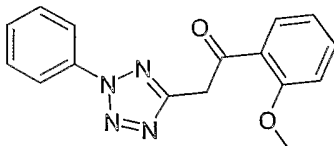
Comme exemples de composés tétrazoliques de formule (I) utilisables dans l'invention on peut citer les composés suivants :

Composé 1 : 1-phenyl-2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)ethanone



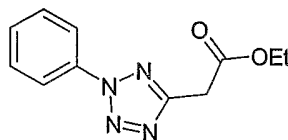
15

Composé 2 : 1-(2-methoxyphenyl)-2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)ethanone

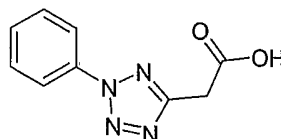


20

ethyl-2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)acetate

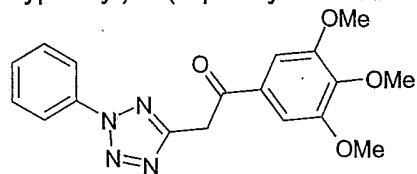


acide 2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)acétique



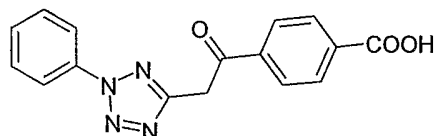
1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)ethanone

5

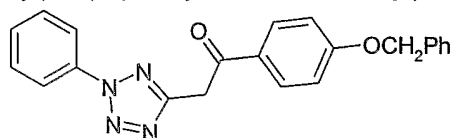


4-[2-(2-Phenyl-2H-tetrazol-5-yl)-acetyl]-benzoic acid

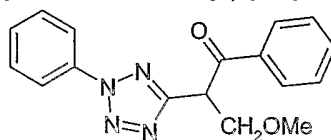
10

1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanone

15

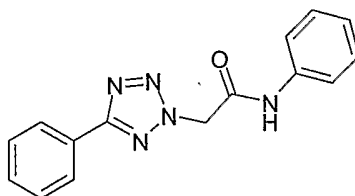


3-Methoxy-1-phenyl-2-(2-phenyl-2H-tetrazol-5-yl)-propan-1-one



Comme exemples de composés tétrazoliques de formule (II) utilisables dans l'invention on peut citer les composés suivants :

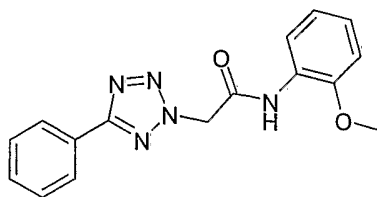
20

Composé 3 : N-(2-phenyl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetamide

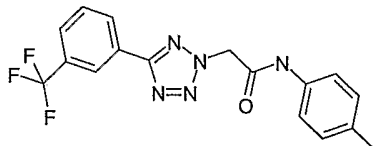
25

Composé 4 : N-(2-methoxyphenyl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetamide

23

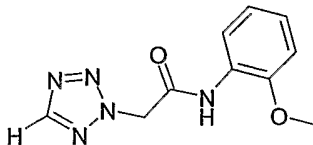


N-(4-methylphenyl)-2-[5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-tetrazol-2-yl]acetamide:

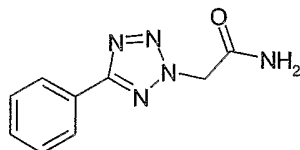


5

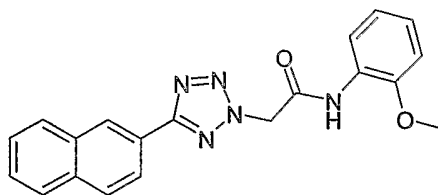
N-(2-methoxyphenyl)-2-(2H-tetrazol-2-yl)acetamide



10 2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetamide

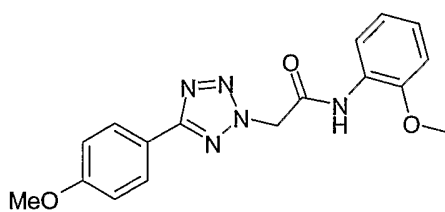


N-(2-methoxyphenyl)-2-[5-(2-naphthyl)-2H-tetrazol-2-yl]acetamide



15

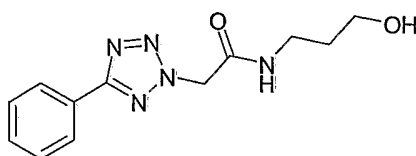
N-(2-methoxyphenyl)-2-[5-(4-methoxyphenyl)-2H-tetrazol-2-yl]acetamide



20

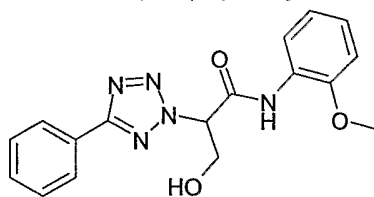
N-(3-hydroxypropyl)-2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetamide

24



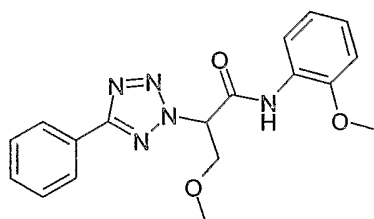
5

3-Hydroxy-N-(2-methoxy-phenyl)-2-(5-phenyl-tetrazol-2-yl)-propionamide



10

3-Methoxy-N-(2-methoxy-phenyl)-2-(5-phenyl-tetrazol-2-yl)-propionamide



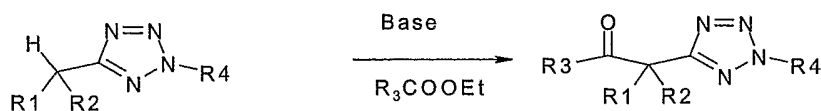
15

Les composés de formule (I) ou (II), salifiés ou non peuvent être fabriqués de façon connue.

1) Préparation de 5 - acétyl tétrazoles (formule I)

20 Les composés (I) de l'invention peuvent être préparés par une méthode décrite dans la littérature : D. Moderhack et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 720-728.

Le schéma réactionnel est le suivant:

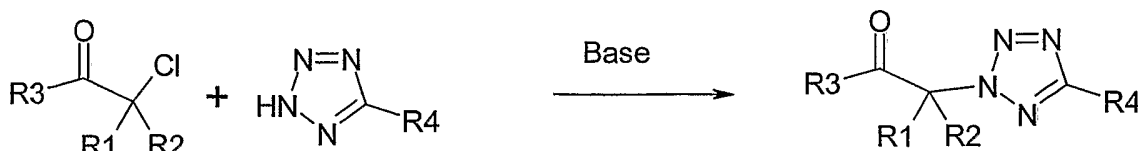


25

2) Préparation de 2 - acétyl tétrazoles (formule II)

Les composés de formule (II) de l'invention peuvent être préparés par l'alkylation par des réactifs α -chlorocarbonylés de tétrazoles substitués en position 5. Cette réaction est particulièrement adaptée dans le cas de la synthèse de 5-phényl-tétrazoles (correspondant à R_4 = phényle). Ce genre de préparation est connu de l'homme de l'art et notamment du document F. Eindberg, J. Org. Chem., 1970, 35, 11, 3978-3980.

Le schéma réactionnel peut être le suivant:



La quantité efficace d'un composé de formule (I) ou (II) ou de l'un de ses sels correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir augmenter la pigmentation des cheveux et/ou des poils et/ou de la peau). L'homme du métier est donc en mesure d'évaluer cette quantité efficace qui dépend de la nature du composé utilisé, de la personne à laquelle on l'applique, et du temps de cette application.

Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents ingrédients de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

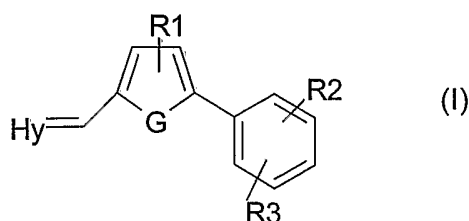
Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un de ses sels peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 5% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-2} % à 2% du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

COMPOSES HETEROCYCLIQUES PHENYL-FURANNES, PHENYL-THIOPHENES et PHENYL-PYRROLES

Selon un autre mode de réalisation, les inhibiteurs de 15 PGDH utiles selon l'invention sont certains composés hétérocycliques et notamment certains phényl-furannes, phényl-thiophènes, phényl-pyrroles, salifiés ou non.

On peut donc utiliser selon l'invention au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou l'un de ses sels,

26



dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
- G représente O, S, NH ;
- R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, NO₂, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀'', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué .
- les composés et les compositions les contenant seront utiles pour induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres kératiniques notamment humaines comme les cils et les cheveux des êtres humains et/ou de la peau.

L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

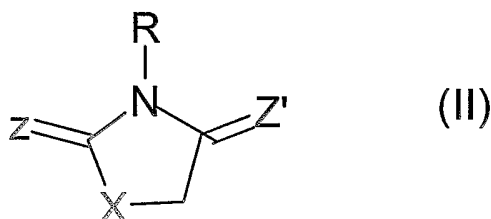
- L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un hétérocycle de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur pigmentation ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la
- 5 préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres.
- Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.
- 10 L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des fibres kératiniques (cheveux ou cils notamment) et/ou de la peau, y compris du cuir chevelu et des paupières, en particulier destiné à stimuler la pigmentation des fibres kératiniques et/ou de la peau d'être humain, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les
- 15 fibres kératiniques et/ou la peau, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, à laisser celle-ci en contact avec les fibres kératiniques et/ou la peau, et éventuellement à rincer les fibres et/ou ladite peau.
- 20 "Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. En particulier, l'hétérocycle Hy peut être en position cis ou trans ou Z ou E et mieux en position Z de la double liaison
- 25 adjacente. Ce ou ces composés peuvent être des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.
- Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. De préférence, le radical alkyle comporte de
- 30 1 à 10 atomes de carbone. Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, *ter*-butyle, n-hexyle, éthyle-2-hexyle, éthylène, propylène. Ce radical peut éventuellement être substitué en particulier par OR₀, avec R₀ valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀ et par exemple en C₁-C₅.

Selon l'invention, le ou les hétéroatomes de Hy peuvent être O, N, S, P, Si, Se et en particulier O, N, S. L'hétérocycle Hy peut être saturé ou insaturé. En outre, il peut comporter 4, 5, 6 ou 7 atomes et une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thio-carbonyle ou les deux, le carbone de ces fonctions faisant partie de l'hétérocycle.

5

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, Hy représente un cycle aromatique à 5 atomes comportant comme hétéroatome le soufre, l'azote et leurs associations. En outre, cet hétérocycle Hy comporte un ou deux groupements carbonyle, groupements dont le carbone fait partie de l'hétérocycle. A titre d'exemple, cet hétérocycle présente la

10 formule (II) suivante :

15

où Z, Z' et X représentent indépendamment S ou O et R représente H ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₁₀. X peut aussi représenter NH. Avantagusement, Z et Z' représentent l'oxygène, ce qui correspond à un cycle 1,3-thiazolidine-2,4-dione.

20

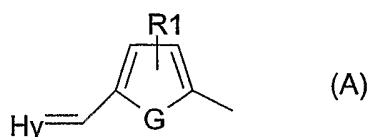
Selon l'invention, les cycles employés comme substituant (S₁) comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. De plus, ces cycles peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle de même structure chimique ou non. Lorsqu'ils sont accolés, ils forment des cycles condensés.

25

Comme cycles hydrocarbonés saturés utilisables on peut citer le radical cyclopentyle ou cyclohexyle et comme cycles hydrocarbonés insaturés, on peut citer le cycle cyclohexényle ou phényle. Comme cycles hydrocarbonés accolés, on peut citer le radical naphthyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiazole. En outre, ces cycles peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants ayant la définition indiquée ci-dessus pour R ou R₀.

30

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. Ce sont des phényl-furannes, phényl-thiophènes ou phényl-pyrroles. En outre, R_1 peut être situé en position 3 ou 4, en considérant G en position 1 de l'hétérocycle à 5 atomes. Par ailleurs, R_2 et R_3 peuvent être situés en toute position du cycle phényle les portant et en particulier en position para ou méta de la partie (A) suivante :



De préférence, R_1 représente un atome d'hydrogène.

10

Avantageusement, l'un au moins des R_2 et R_3 représentent CF_3 , OR_0 ou $COOR_0$ avec R_0 valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C_1 - C_{20} et mieux en C_1 - C_{10} . Comme exemple de radical alkyle utilisable, on peut citer méthyle, éthyle, tertio-butyle, iso-propyle, n-butyle, n-hexyle. En particulier $COOR_0$ représente $COOH$ ou $COOCH_2-CH_3$. En outre, OR_0 représente notamment OH ou OCH_3 . En particulier, R_2 représente $COOH$ ou OH et R_3 représente H ; R_2 représente $COOCH_2-CH_3$ et R_3 représente H ; ou R_2 et R_3 représentent CF_3 ou OCH_3 .

20

Par sels de composé de formule (I) on entend selon l'invention les sels organiques ou inorganiques, simples ou doubles, d'un composé de formule (I).

25

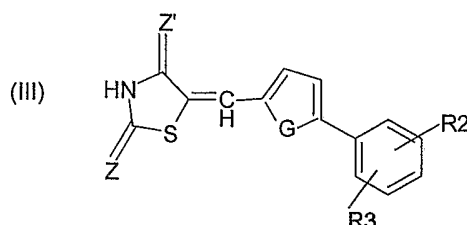
Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels simples ou doubles de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), d'ammonium et de manganèse (Mn^{2+}) ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures (comme les chlorures), les sulfates, les nitrates, les phosphates. De préférence, le sel est un sel de sodium.

30

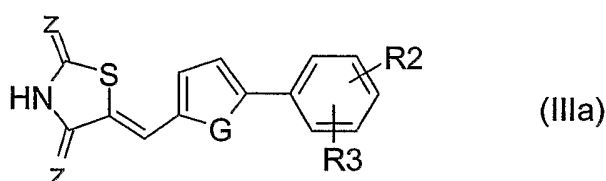
Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, les composés hétérocycliques auxquels s'applique l'invention, présentent la formule (III) et mieux la formule (IIIa) suivantes ou la forme sel (mono ou disel) correspondante :

5



10

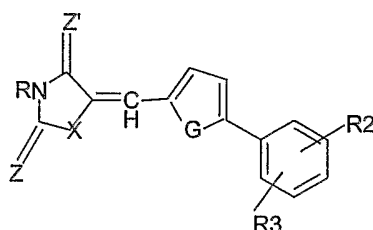


dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R₂ et R₃ représentent CF₃, OR₀ ou COOR₀ avec R₀ valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou non en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀.

15

L'invention a encore pour objet de nouveau composé hétérocyclique de formule (IV) suivante ou sous forme d'un des ses sels, présentant notamment la propriété d'inhiber la 15-PGDH et/ou de préserver la quantité et/ou l'activité des prostaglandines notamment au niveau du follicule pileux des êtres humains :

20

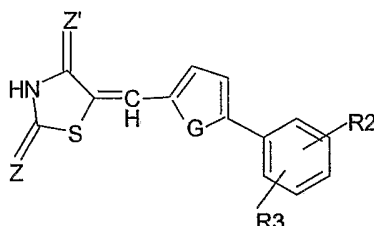


dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; X représente O, NH ou S ; R représente l'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₁₀ ; l'un au moins des R₂ et R₃ représentent un hydrogène, CN, NO₂, CF₃, un radical phényle, OR₀ ou COOR₀, un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀, éventuellement substitué par OR₀, avec R₀ valant H ou un radical alkyle, linéaire ou

25

ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀, à condition que lorsque X = S et Z = Z' = G ou Z ≠ Z', alors R₂ et R₃ soient différents de COOH.

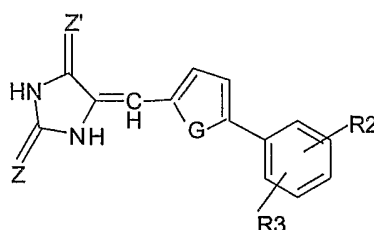
5 Selon un mode de réalisation particulier, le composé hétérocyclique présente la formule (V) suivante ou un sel correspondant :



10 dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R₂ et R₃ représentent phényle, NO₂, CF₃, OR₀, COOR₀ ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀, éventuellement substitué par OR₀, avec R₀ valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₁₀, à condition que lorsque Z = Z' = G ou Z ≠ Z', alors R₂ et R₃ soient différents de COOH.

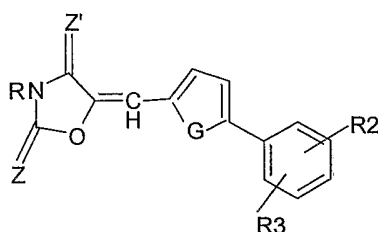
15 Avantagusement, lorsque Z = Z' = G, l'un au moins des R₂ et R₃ représentent CF₃, OR₀ ou COOR₀ avec R₀ valant un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₁₀ et mieux en C₁-C₅. Selon un autre mode préféré de réalisation de l'invention, lorsque Z = Z' et sont différents de G, l'un au moins des R₂ et R₃ représente CF₃ ou COOR₀, avec R₀ valant H.

20 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le composé hétérocyclique présente la formule (VI) suivante ou une forme sel correspondante :



25 dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; l'un au moins des R₂ et R₃ représentent un hydrogène, CN, CF₃, NO₂, OR₀, COOR₀ ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀, éventuellement substitué par OR₀, avec R₀ valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₁₀.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le composé hétérocyclique présente la formule (VII) suivante ou la forme sel correspondante :



5

dans laquelle Z, Z' et G représentent indépendamment O ou S ; R représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₁₀ ; l'un au moins des R₂ et R₃ représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀, NO₂, OR₀ avec R₀ valant H ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, saturé en C₁-C₂₀ et mieux en C₁-C₁₀.

10

De préférence, le composé hétérocyclique de l'invention est sous forme Z.

Les composés de formule (I) ou leurs sels peuvent être fabriqués de façon connue comme décrite dans le document WO01/066541. Les composés de formule (I) sont solides à température ambiante.

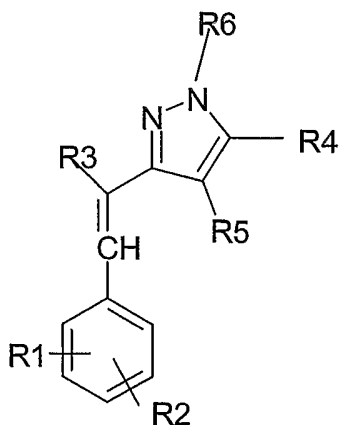
15

COMPOSES STYRYL-PYRAZOLE:

Selon un autre mode de réalisation, les inhibiteurs de 15-PGDH utiles selon l'invention comprennent au moins un composé styryl pyrazole ou l'un de ses sels physiologiquement acceptables.

20

De tels composés répondent à la formule (I):



dans laquelle :

- R_1, R_2, R_4 et R_5 identiques ou différents sont choisis parmi l'hydrogène, un halogène, les groupes $OR_7, SR_7, NR_7R'_7, COOR_7, CONR_7R'_7, CF_3, CN, NR_7COR'_7, SO_2R_7, SO_2NR_7R'_7, NR_7SO_2R'_7, COR_7, CSR_7, OCOR_7, COSR_7, SCOR_7, CSNR_7R'_7, NR_7CONR'_7R''_7, NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7, NR_7CSR'_7, NR_7CSNR'_7R''_7$, les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, en C_1-C_{20} , les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 , avec R_7, R'_7, R''_7 et R'''_7 , désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_2 ;
- R_3 est choisi parmi $CN, COOR_8, CONR_8R'_8, COR_8, SO_2R_8, SO_2NR_8R'_8$, avec R_8 et R'_8 désignant indépendamment l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par un au moins un substituant A_3 ;
- R_6 est choisi parmi l'hydrogène, les groupes $COOR_9, COR_9, CSR_9, COSR_9, CONR_9R'_9, SO_2R_9, SO_2NR_9R'_9$, les radicaux alkyle en C_1-C_{20} , linéaires ou ramifiés, saturés ou non et les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A_4 , avec R_9 et R'_9 identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A_5 ;
- A_1, A_2, A_3, A_4 et A_5 étant indépendamment choisis parmi les halogènes, les groupes $OR_{10}, SR_{10}, NR_{10}R'_{10}, COOR_{10}, CH_2COOR_{10}, CONR_{10}R'_{10}, CF_3, CN, NR_{10}COR'_{10}, SO_2R_{10}, SO_2NR_{10}R'_{10}, NR_{10}SO_2R'_{10}, COR_{10}, CSR_{10}, OCOR_{10}, COSR_{10}, SCOR_{10}, CSNR_{10}R'_{10}, NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}, NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}, NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}, NR_{10}CSR'_{10}$, avec $R_{10}, R'_{10}, R''_{10}$ et R'''_{10} identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié ou un cycle de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, isolé ou accolé à un autre cycle, le radical alkyle ou lesdits cycles étant saturés ou non.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation notamment cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres kératiniques notamment humaines comme les cils et les cheveux des êtres humains et/ou de la peau.

5

L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur pigmentation et/ou celle de la peau ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres et/ou de la peau.

10
15

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

20

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour favoriser la pigmentation des cheveux et/ou de la peau.

L'invention a encore pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels, dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des cils d'être humain, pour induire et/ou stimuler la pigmentation des cils et/ou augmenter leur densité ainsi que l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, pour la préparation d'une composition de soin et/ou de traitement des cils d'être humain, destinée à induire et/ou stimuler la pigmentation des cils. Cette composition permet ainsi de maintenir en bon état les cils et/ou améliorer leur état et/ou leur aspect.

25
30

"Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. En particulier, le cycle aromatique peut être en position cis ou trans ou Z ou E et

35

mieux en position Z par rapport au cycle pyrazole. Ce ou ces composés peuvent aussi être sous forme tautomère. Ils peuvent être également des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

- 5 Selon l'invention, les cycles employés pour R_1 à R_{10} , R'_7 , R''_7 , R'''_7 , R'_8 , R'_9 , R'_{10} , R''_{10} et R'''_{10} comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. Ils peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle qui peut être identique ou différent. Comme cycles carbonés saturés utilisables on peut citer le radical
- 10 cyclopentyle ou cyclohexyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiazole. Comme cycles carbonés insaturés, on peut citer le radical phényle, naphthyle. En outre, ces cycles peuvent être substitués par un substituant ayant la définition indiquée ci-dessus pour A_1 . Avantageusement, lorsque R_6 comporte un ou plusieurs hétéroatomes, la liaison avec l'azote du cycle pyrazole se
- 15 fait sous forme d'une liaison N-C.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le ou les substituants portés par les radicaux alkyle ou aryle, à savoir A_1 à A_5 sont les atomes d'halogène et notamment les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, de préférence les atomes de chlore ou les radicaux alkyle en

20 C_1 - C_{20} , linéaires ou ramifiés ou encore les radicaux alkyle perfluorés. Comme exemple de radicaux alkyle perfluorés utilisables, on peut citer CF_3 .

Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. De préférence, le radical alkyle comporte de

25 1 à 10 atomes de carbone.

Comme exemple de radical alkyle utilisable selon l'invention, on peut citer méthyle, éthyle, iso-propyle, n-butyle, n-hexyle, éthyl-2-héxyle, éthylène, propylène.

- 30 Selon l'invention, les composés de formule (I) (ou leur(s) sel(s)) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. En outre, R_1 et R_2 peuvent être situés en toute position du cycle phénylique et en particulier en position ortho du branchement de la partie pyrazole.

Avantageusement, R_1 et R_2 ne représentent pas simultanément OR_7 .

De préférence, l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène OR₇ CF₃, un atome d'halogène et notamment un atome de chlore, R_7 représentant un radical alkyle en C₁-C₁₀ et par exemple méthyle. En particulier, R_1 et/ou R_2 représentent un atome d'halogène et notamment de chlore.

5

Avantageusement, R_3 représente CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈ et par exemple CN.

Selon un mode de réalisation de l'invention, R_4 , R_5 , R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C₁-C₁₀ éventuellement substitué par OR₁₀ comme
10 CH₂CH₂OR₁₀, NH₂, H, ou CN, ou un cycle hydrocarboné, saturé ou non, comme un cycle phényle, R_{10} représentant par exemple H. Avantageusement, R_6 représente CH₂CH₂OR₁₀ et en particulier CH₂CH₂OH ou le radical phényle. De préférence, R_4 représente NH₂ ou H. Selon un mode avantageux, R_5 représente CN ou H.

15 Par sels de composé de formule (I) on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

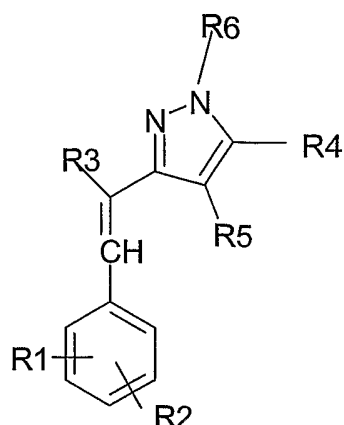
Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn²⁺), de calcium (Ca²⁺), de cuivre (Cu²⁺), de fer
20 (Fe²⁺), de strontium (Sr²⁺), de magnésium (Mg²⁺), d'ammonium et de manganèse (Mn²⁺) ; les hydroxydes, et les carbonates, les halogénures (chlorures), les sulfates, les nitrates, les phosphates.

Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-
25 éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine, N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthyl aminométhane.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, les composé pyrazoliques auxquels s'applique l'invention présentent la formule (II) ou un de ses sels :

30

37



dans laquelle :

- R₁, R₂, R₄ et R₅ représentent indépendamment H, un halogène, OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, un radical alkyle, saturé ou non, en C₁-C₁₀, un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A₁, avec R₇, R'₇ désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₁₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- R₃ représente CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈, avec R₈ et R'₈ désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₁₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle et contenant éventuellement au moins un hétéroatome, lesdits cycles étant saturés ou non et éventuellement substitués par au moins un substituant A₁ ;
- R₆ représente l'hydrogène, COOR₉, COR₉, un radical alkyle en C₁-C₁₀ saturé ou non ou un cycle saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être, substitués par au moins un substituant A₁, avec R₉ et R'₉ désignant indépendamment H, un radical alkyle en C₁-C₂₀ ou un cycle isolé ou accolé à un autre cycle ;
- les cycles ayant de 5 à 6 atomes ;
- les hétéroatomes étant O, N, S ou leur association.

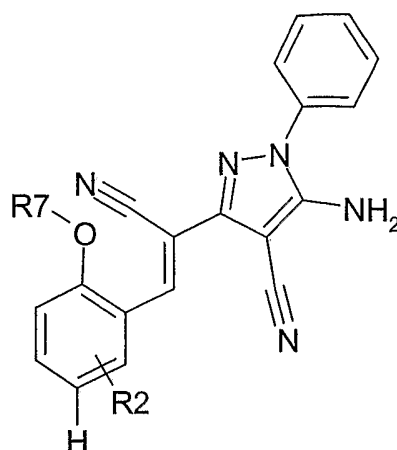
20

Avantageusement, le composé de formule (I) ou (II) est sous forme Z.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les composés pyrazoliques présentent la formule (III) suivante ou un de ses sels:

25

38



R_7 représente

- 5 a) un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 ; ou
- 10 b) un cycle C^1 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 et/ou éventuellement accolé à au moins un cycle C^2 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome ;

R_2 représente

- 15 . OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, un radical alkyle, saturé ou non, en C_1 - C_{10} , un cycle C^3 saturé ou non, séparé ou accolé à un autre cycle C^4 , contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués par au moins un substituant A_1 où R_7 et R'_7 identiques ou différents désignent :
- 20 . l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 - C_{10} , linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- . un cycle aromatique C_5 incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A_2 ; et
- où les hétéroatomes sont choisis parmi N, O, S et leur association.

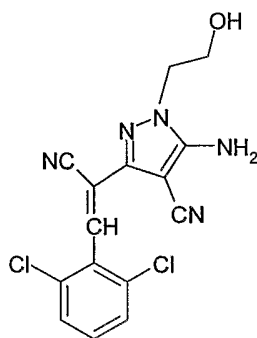
25

Les composés de formule (III) ou leur sel étant nouveaux, l'invention a encore pour objet un composé styryl-pyrazole de formule (III) ou un de ses sels.

Avantageusement, R_2 représente OR_7 et R_7 représente un radical alkyle saturé en C_1-C_{10} tel que le méthyle.

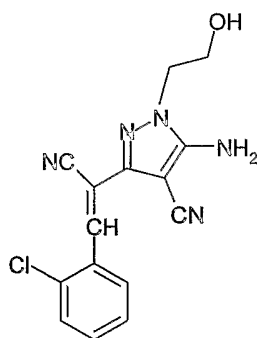
- 5 Comme exemples de composés pyrazoliques de formule (I) utilisables dans l'invention on peut citer les composés suivants :

Composé 1 :



10

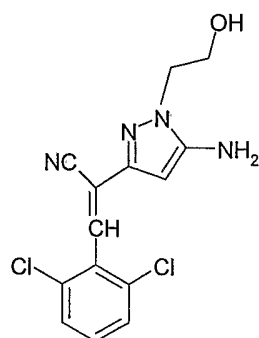
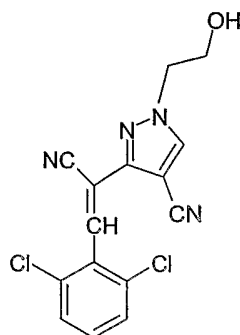
Composé 2 :



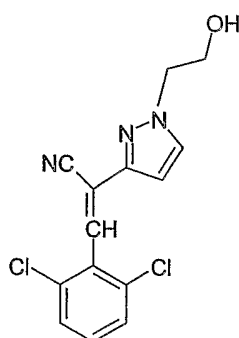
15

Composé 3 :

40

Composé 4 :

5

Composé 5 :

10

Les composés de formule (I) ou leurs sels dont certains sont connus en tant que tels, peuvent être fabriqués par la condensation d'un benzaldéhyde, éventuellement substitué avec un pyrazole substitué par un méthylène activé, par l'une des fonctions nitrile, acide, ester, amide ou cétone. L'élimination d'eau est réalisée simultanément par distillation azéotropique et la mise en place d'un appareil type "Dean-Stark". Ce genre de

15 préparation est connu par l'homme de l'art du document EP 0 245 825. Ces composés se

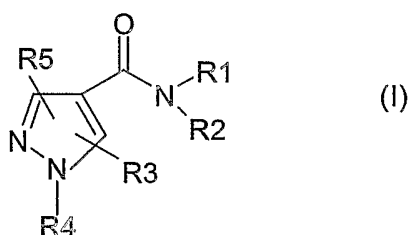
présentent sous forme de solide et en particulier sous forme pulvérulente ou bien sous forme liquide.

Dans la suite du texte, et sauf indication contraire, les quantités des différents ingrédients
5 de la composition sont données en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un
de ses sels ou mélange de composés de formule (I) et/ou de leur sel peut être utilisé en
10 une quantité représentant de 10^{-3} % à 105% du poids total de la composition et
préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-3} % à 5% et mieux de 10^{-2} % à 2%
du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

COMPOSES PYRAZOL-CARBOXAMIDE

15 Selon un autre mode de réalisation, l'inhibiteur de 15-PGDH utile selon l'invention comprend au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou l'un de ses sels:



25 dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 ,
 - 30 - les cycles saturés ou insaturés, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S et les cycles saturés hydrocarbonés, ces cycles contenant de 4 à 7 atomes et pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_2 choisi parmi A et R, R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec
35 l'azote auquel ils sont liés ;

- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
 - 5 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $COSR_6$, $CSOR_6$, $CSSR_6$, $NR_6COR'_6$, $NR_6CSR'_6$, $OCOR_6$, $SCOR_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$, $NR_6SO_2R'_6$, $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$, $SiR_6R'_6R''_6$,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être
 - 10 accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;

- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - 15 - A,
 - les groupes COR_6 , CSR_6 , $COOR_6$, $CONR_6R'_6$, $CSNR_6R'_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R'_6$,
 - les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, les hétérocycles à 5 atomes contenant de un à quatre hétéroatomes, les hétérocycles à 6 atomes contenant de un à trois hétéroatomes non-adjacents, les hétérocycles à 4 ou 7
 - 20 atomes contenant de un à trois hétéroatomes, les hétéroatomes étant choisis parmi O, N, S, ces hétérocycles étant saturés ou insaturés, lesdits cycles et lesdits hétérocycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;

- R_6 , R'_6 , R''_6 et R'''_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - 30 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;

- R est choisi parmi :

- les radicaux alkyle en C₁-C₂₀, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR₇, SR₇, NR₇R'₇, CN, CF₃, COR₇, CSR₇, COOR₇, COSR₇, CSOR₇, CSSR₇, NR₇COR'₇, NR₇CSR'₇, OCOR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇ et SiR₇R'₇R''₇ ;
- 5
- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C₁-C₂₀, saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR₇, SR₇, NR₇R'₇, CN, CF₃, COR₇, CSR₇, COOR₇, COSR₇, CSOR₇, CSSR₇, NR₇COR'₇, NR₇CSR'₇, OCOR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇ et SiR₇R'₇R''₇,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 10
- R₇, R'₇, R''₇ et R'''₇ représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₂₀ saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 15
- A représente un radical alkyle en C₁-C₂₀, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par au moins un substituant T₅ choisi parmi : R' et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 20
- T₁ est choisi parmi OR₆, SR₆, NR₆R'₆, CN, CF₃, COR₆, CSR₆, COOR₆, COSR₆, CSOR₆, CSSR₆, NR₆COR'₆, NR₆CSR'₆, OCOR₆, SCOR₆, CSNR₆R'₆, SO₂R₆, SO₂NR₆R'₆, NR₆SO₂R'₆, NR₆C(=NR'₆)NR''₆R'''₆, SiR₆R'₆R''₆, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant R.
- 25
- 30

L'invention se rapporte encore à l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres kératiniques notamment humaines comme les cheveux et les cils des êtres humains et/ou de la peau.

5

L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval ou chat par exemple).

10

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur pigmentation, ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres

15

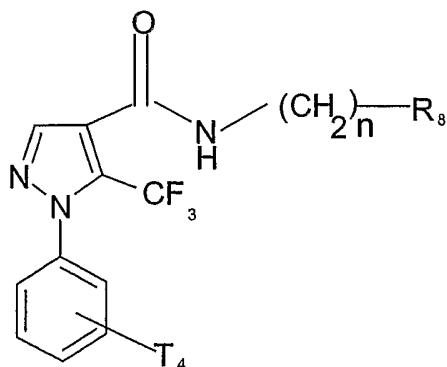
kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres. Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

20

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin capillaire d'être humain pour réduire la canite et/ou augmenter la pigmentation. Elle a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé pyrazolique de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition capillaire pour être humain, destinée à induire et/ou stimuler la pigmentation des cheveux et/ou freiner leur blanchiment.

25

L'invention a notamment pour objet l'utilisation de nouveaux composés pyrazole-carboxamide de formule III ou l'un de ses sels :



(III)

où R_8 représente OH ou $-S-(CH_2)_m-R_9$, avec R_9 représentant H ou Hy ; T_4 représente H ou 4-COOH ; n représente un entier allant de 1 à 10 et m représente un entier allant de 1 à 10 ; Hy représente un hétérocycle de 4 à 7 atomes.

- 5 Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme acide ou basique, que l'un de ses sels.

"Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la
10 composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. Ce ou ces composés peuvent aussi être des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

15

Selon l'invention, les cycles employés pour R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R'_6 , R''_6 , R'''_6 , R' , T_1 et T_5 comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. Comme cycles carbonés saturés utilisables on peut citer le radical
20 cyclopentyle ou cyclohexyle. Comme hétérocycle, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiophène, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyrimidine, pyrazine, pyridazine. Comme cycles carbonés insaturés, on peut citer le radical phényle. En outre, ces cycles peuvent être substitués en particulier par un substituant tel que A ou R. De plus R_1 et R_2 peuvent former un hétérocycle avec l'azote
25 auquel ils sont liés, comportant de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N, S.

Pour R_4 , on peut utiliser comme hétérocycle, le cycle pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiophène, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyrimidine ou
30 pyrazine.

De plus, ces cycles (ou hétérocycles) peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle de même structure chimique ou non, et former ainsi des cycles condensés. Comme cycles condensés on peut citer le radical naphthyle, benzofuranne, benzothiophène, indole.

35

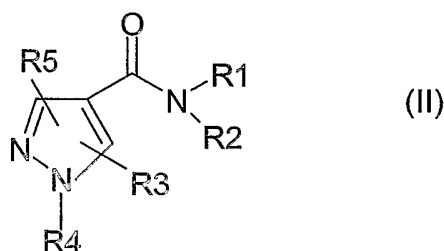
Par "radical alkyle", on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé. En particulier, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone.

- 5 Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, terbutyle, n-hexyle, éthyl-2-hexyle, éthylène, propylène.

Comme atome d'halogène, on peut utiliser les atomes de chlore, de fluor ou de brome, et
10 mieux les atomes de fluor et de chlore.

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique.

- 15 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le composé pyrazol-carboxamide présente la formule (II) suivante ou un des ses sels :



dans laquelle :

- 20 • R_1 et R_2 , sont choisis indépendamment parmi :
- l'hydrogène,
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant T_1 , R_1 et R_2 pouvant en outre former un hétérocycle de 4 à 7 atomes avec l'azote auquel ils sont liés ;
- 25
- R_3 et R_5 sont choisis indépendamment parmi :
- l'hydrogène,
 - A,
 - les halogènes,
- 30 - les groupes OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN, CF_3 , $COOR_6$,

- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant T_3 choisi parmi A et R ;
- 5
- R_4 est choisi parmi :
 - l'hydrogène,
 - A,
 - les groupes COR_6 , $COOR_6$,
- 10
- les cycles hydrocarbonés saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, ces cycles pouvant éventuellement être substitués par au moins un substituant T_4 choisi parmi A et R ;
- R_6 et R'_6 sont choisis parmi :
 - l'hydrogène,
- 15
- les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par au moins un substituant R' ,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- 20
- R est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , $COOR_7$;
- 25
- R' est choisi parmi :
 - les radicaux alkyle en C_1 - C_{20} , saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés,
 - les halogènes,
 - les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN, CF_3 , $COOR_7$,
- 30
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés ;
- R_7 et R'_7 , représentent indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_{20} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ;
- 35

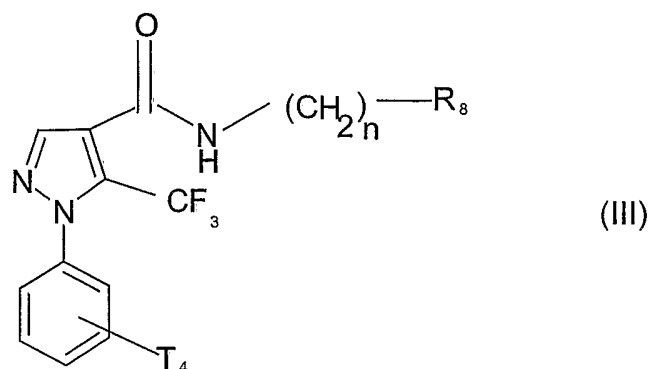
- A représente un radical alkyle en C_1-C_{20} , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié éventuellement substitué par au moins un substituant T_5 choisi parmi les halogènes, les groupes OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, CN , CF_3 , $COOR_7$ et les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et/ou être substitués par au moins un substituant R ;
- T_1 est choisi parmi OR_6 , SR_6 , $NR_6R'_6$, CN , CF_3 , $COOR_6$, les halogènes, les cycles saturés ou insaturés de 4 à 7 atomes contenant éventuellement au moins un hétéroatome parmi O, N, S, ces cycles pouvant éventuellement être accolés et être substitués par au moins un substituant R.

Selon un mode de réalisation de l'invention, l'un au moins des R_1 et R_2 représente un groupe radical alkyle saturé, en C_1-C_{20} et mieux en C_1-C_{10} substitué, par SR_6 ou OH. En particulier, R_6 représente un radical alkyle en C_1-C_{20} et mieux en C_1-C_{10} éventuellement substitué par un hétérocycle Hy de 4 à 7 atomes. Par exemple l'un au moins des R_1 et R_2 représentent un groupe représentent un groupe $(CH_2)_nS_nR_8$ avec R_8 représentant OH ou $-S-(CH_2)_mR_9$, avec R_9 représentant H ou Hy $(CH_2)_mHy$, où n et m représentent chacun un entier allant de 1 à 20 et mieux de 1 à 10. En particulier, R_1 représente l'hydrogène et R_2 représente $(CH_2)_nS(CH_2)_mR_9Hy$, avec n valant 2 et m valant 1. Par exemple, Hy représente un hétérocycle à 5 atomes comportant par exemple comme hétéroatome l'oxygène, comme le furanne.

Avantageusement, l'un au moins des R_3 et R_5 représente CF_3 . En particulier R_3 représente CF_3 et R_5 représente H.

Selon un mode de réalisation particulier, R_4 représente un cycle hydrocarboné comportant 5 à 6 atomes, en particulier insaturé et notamment un radical phényle éventuellement substitué par T_4 et par exemple par 4-COOH .

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le composé pyrazol-carboxamide présente la formule (III) suivante ou l'un de ses sels :



où R_8 représente OH ou $-S-(CH_2)_m-R_9$, avec R_9 représentant H ou Hy ; T_4 représente H ou 4-COOH ; n et m représentent indépendamment un entier allant de 1 à 10 et mieux de 1 à 5 ; Hy représentant un hétérocycle notamment de 5 à 6 atomes.

Par sels de composé de formule (I), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

10 Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), de manganèse (Mn^{2+}), d'ammonium ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les chlorures, les sulfates, les phosphates, les nitrates.

15

Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthylaminométhane.

20 Les composés de formule (I), salifiés ou non dont certains sont connus en tant que tels. Ils peuvent être fabriqués de façon connue et notamment comme décrit dans le document T.W. Waldrep et al., J. Agr. Food Chem., 1990, 38, 541-544. Ils se présentent sous forme de solide notamment pulvérulente.

25 Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou mélange de composés de formule (I) et/ou de leur sel peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 10 % du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-3} à 5 % et mieux de 10^{-2} % à 2% du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

La composition de l'invention peut être à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement, la composition de l'invention est à usage cosmétique. Aussi, la composition doit contenir un milieu physiologiquement acceptable non toxique et susceptible d'être appliqué sur la peau, y compris le cuir chevelu et les paupières, ou sur les fibres kératiniques d'êtres humains. Par "cosmétique", on entend au sens de l'invention une composition d'aspect, d'odeur et de toucher agréables.

Le composé de formule (I), salifié ou non, peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou sur les fibres kératiniques (sur toute zone cutanée ou des fibres à traiter).

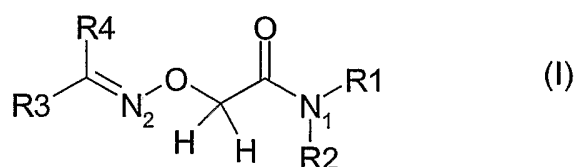
Selon l'invention, le composé de formule (I) peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour, 5 à 10mg/j.

Une composition préférée de l'invention est une composition à usage cosmétique et en particulier d'application topique sur la peau et les fibres kératiniques, et plus spécialement sur le cuir chevelu, les cheveux et les cils.

Cette composition peut se présenter sous toutes formes galéniques connues adaptées au mode d'utilisation.

COMPOSES 2-ALKYLIDENE AMINOXYACETAMIDE:

Selon encore un autre aspect, des inhibiteurs de 15-PGDH utiles selon l'invention comprennent certains composés 2-alkylidèneaminoxy-acétamides et notamment certains thiophène ou furanne -aminoxy-acétamides, salifiés ou non. L'invention a donc également pour objet l'utilisation d'au moins un composé 2-alkylidène aminoxy-acétamide de formule (I) ou d'un de ses sels :



30

dans laquelle :

a) R_1 et R_2 sont choisis indépendamment parmi :

- 1) les radicaux alkyle en C₁-C₂₀ linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés éventuellement substitués par au moins un substituant T₁ choisi parmi :
- les halogènes,
 - les groupes CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', SO₂R, SiRR'R'',
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T₂,
- 2) les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T₃ choisi parmi :
- les halogènes,
 - les groupes CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', SO₂R, SiRR'R'',
 - les radicaux alkyle en C₁-C₂₀ linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés éventuellement substitués par un au moins substituant T₁,
 - les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T₂ ;
- à condition que dans le cas où R₁ et R₂ sont tous les deux des hétérocycles Hy, au moins un hétérocycle est relié à l'azote N₁ de la formule (I) par un carbone ;
- 3) les groupes CN, C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', COR, CSR, COOR, CONRR' ;
- 4) R₁ peut aussi être un atome d'hydrogène ou un groupe SO₂R ou SO₂NRR' ;
- 5) R₁ et R₂ peuvent aussi former un hétérocycle Hy, éventuellement substitué par au moins un substituant T₂ et éventuellement accolé à un radical aryle ou à un cycle carboné, saturé ou insaturé de 4 à 7 atomes et pouvant contenir une fonction carbonyle ou thiocarbonyle, ou accolé à un autre hétérocycle Hy ;
- b) R₃ et R₄ sont choisis indépendamment parmi :

- 1) les radicaux alkyle en C₁-C₂₀ linéaires ou ramifiés ou les cycles carbonés de 4 à 7 atomes, pouvant contenir une fonction carbonyle ou thiocarbonyle, ces groupes alkyle ou ces cycles étant saturés ou insaturés et éventuellement substitués par au moins un substituant T₄ choisi parmi :
- 5
- les halogènes,
 - les groupes CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', SO₂R, SiRR'R'',
 - les radicaux aryle ou les hétérocycles Hy, ces radicaux et hétérocycles étant éventuellement substitués par un au moins un substituant T₂ et éventuellement accolés à un radical aryle ou à un cycle carboné, saturé ou
- 10
- insaturé de 4 à 7 atomes et pouvant contenir une fonction carbonyle ou thiocarbonyle, ou accolés à un autre hétérocycle Hy ;
- 2) les radicaux aryle ou les hétérocycles Hy, ces radicaux aryle et ces hétérocycles étant éventuellement accolés à un radical aryle ou à un cycle carboné, saturé ou
- 15
- insaturé de 4 à 7 atomes et pouvant contenir une fonction carbonyle ou thiocarbonyle, ou accolés à un hétérocycle Hy, ces radicaux aryle, ce cycle carboné ou ces hétérocycles Hy étant éventuellement substitués par au moins un substituant T₃ ;
- 20
- 3) les groupes CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CH₂COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', SO₂R, SiRR'R'' ;
- 25
- 4) R₃ et R₄ peuvent aussi être un atome d'hydrogène ;
- c) R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent un des groupes suivants :
- un hydrogène,
 - un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé,
- 30
- éventuellement substitué par au moins un substituant T₂,
- les cycles saturés ou insaturés, de 4 à 7 atomes, contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy, ces cycles pouvant éventuellement être accolés, comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou être substitués par au moins un substituant T₂ ;
- 35
- d) T₂ représente :

- un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé,
- un halogène,
- un groupe choisi parmi CN, CF₃, OR₅, SR₅, NR₅R₆, NR₅C(=NR₆)NR₇R₈, COR₅, CSR₅, COOR₅, CH₂COOR₅, CONR₅R₆, NR₅COR₆, NR₅CONR₆R₇, SO₂NR₅R₆,
5 NR₅SO₂R₅, SO₂R₅, SiR₅R₆R₇ dans lesquels R₅, R₆, R₇ et R₈ identiques ou différents désignent l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé,
- un radical aryle ou un hétérocycle Hy éventuellement accolé à un radical aryle ou à un cycle carboné, saturé ou insaturé de 4 à 7 atomes, ou accolé à un autre
10 hétérocycle Hy ;

e) **Hy** représente un hétérocycle saturé ou insaturé de 4 à 7 atomes pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, et/ou comporter une fonction
15 carbonyle ou thiocarbonyle.

15

L'invention s'applique aussi aux fibres kératiniques des mammifères de l'espèce animale (chien, cheval, mouton ou chat par exemple).

L'invention se rapporte encore à l'utilisation cosmétique d'au moins un oxy-acétamide de
20 formule (I) ou d'un de ses sels dans une composition cosmétique de soin et/ou de maquillage des fibres kératiniques humaines pour induire et/ou stimuler leur pigmentation, freiner leur blanchiment ainsi qu'à l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pour la préparation d'une composition de soin ou de traitement des fibres kératiniques humaines, destinée à induire et/ou stimuler la
25 pigmentation des fibres et/ou freiner leur blanchiment.

Les fibres kératiniques humaines auxquelles s'applique l'invention sont notamment les cheveux, les sourcils, les cils, les poils de barbe, de moustache et les poils pubiens. Plus spécialement, l'invention s'applique aux cheveux et/ou aux cils humains.

30

Aussi, l'invention a encore pour objet une composition de soin ou de maquillage des fibres kératiniques, notamment une composition de soin capillaire ou de mascara, à application topique contenant un milieu physiologiquement acceptable et une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ces sels, tel que décrit
35 précédemment.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation notamment cosmétique d'au moins un composé 2-alkylidèneaminoxy-acétamide de formule (I) ou de l'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres
5 kératiniques notamment des êtres humains et/ou de la peau.

Dans ce qui suit, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme, neutre, acide ou basique que sous forme de sels.

"Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la
10 composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou Z ou E ou un mélange d'isomères cis/trans ou Z/E. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. Ce ou ces composés peuvent être des énantiomères et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

15

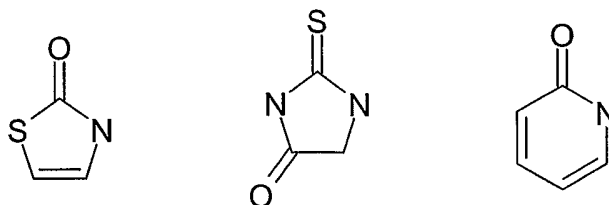
Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. De préférence, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone.

20 Selon l'invention, les cycles employés pour R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R, R', R'', R''', T₁, T₂ et T₃ comportent de 4 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Ils peuvent être saturés ou insaturés et comporter éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations. Les cycles peuvent, en outre, comporter une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thiocarbonyle ou les deux, le carbone de ces fonctions faisant partie de
25 l'hétérocycle. Comme cycles carbonés saturés utilisables on peut citer le radical cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Comme hétérocycle Hy, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiophène, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyrimidine, pipérazine, pyrazine, pyridazine, triazine, pyrrolidine, thiazolidine. Comme cycles carbonés insaturés, on peut citer le cycle
30 cyclohexényle ou phényle et comme radicaux aryle, on peut citer le radical phényle ou naphthyle. En outre, ces cycles peuvent être substitués en particulier par un substituant T₂.

De plus, ces cycles peuvent être seuls ou accolés à un autre cycle de même structure chimique ou non et former ainsi des cycles condensés.

35

Pour l'ensemble des définitions de R_1 à R_8 et de R , R' , R'' et R''' , certains carbones des cycles carbonés ou des hétérocycles, saturés ou insaturés, à 4, 5, 6 ou 7 atomes peuvent également faire partie d'une fonction carbonyle ou thiocarbonyle comme par exemple :



5

Lorsque R_1 et R_2 forment un hétérocycle, cet hétérocycle peut être, par exemple, le cycle pyrrolidine, pyrrole, imidazole, triazole, pipéridine, morpholine, pipérazine ou tétrazole.

10 Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle, *ter*-butyle, n-hexyle, éthyle-2-hexyle ou encore éthylène ou propylène. Ce radical peut être éventuellement substitué par un ou par plusieurs substituants T_4 par exemple choisi parmi OR, COOR.

15 Comme atome d'halogène, on peut utiliser les atomes de chlore, de fluor ou de brome, et mieux les atomes de fluor et de chlore.

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique.

20 Selon un mode de réalisation, l'un au moins des R_3 et R_4 représente un groupe radical alkyle saturé, en C_1 - C_{20} et mieux en C_1 - C_{10} , comme par exemple le radical méthyle ou éthyle ou un hétérocycle Hy. Par exemple l'un au moins des R_3 et R_4 représente un radical alkyle saturé en C_1 - C_{20} et l'autre un hétérocycle Hy. En particulier, R_3 représente le radical méthyle ou éthyle et R_4 représente un hétérocycle à 5 atomes. Par exemple, Hy
25 représente un hétérocycle à 5 atomes comportant par exemple comme hétéroatome le soufre ou l'oxygène, comme le thiophène ou le furanne.

Avantageusement, l'un au moins des R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène, un cycle carboné saturé ou non et notamment un radical aryle. En particulier R_2 représente H et R_1
30 représente un radical phényle éventuellement substitué par un alkyle ou un alkoxy comme le groupe méthoxy.

Par sels de composé de formule (I), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques, simples ou doubles, d'un composé de formule (I).

5 Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn^{2+}), de calcium (Ca^{2+}), de cuivre (Cu^{2+}), de fer (Fe^{2+}), de strontium (Sr^{2+}), de magnésium (Mg^{2+}), d'ammonium et de manganèse (Mn^{2+}) ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures, les sulfates, les nitrates, les phosphates.

10 Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthylaminométhane.

15 Les composés de formule (I), salifiés ou non sont connus en tant que tels et peuvent être fabriqués de façon connue. Par exemple, la synthèse peut être réalisée en trois étapes. La condensation d'une cétone sur le chlorhydrate d'hydroxylamine donne une oxime. Celle-ci peut être alkylée par le sel de sodium de l'acide 2-chloroacétique. L'acide formé est alors transformé en amide via la formation d'un chlorure d'acide et réaction de ce
20 Thérapeutique, 1972, 2, 140-142.

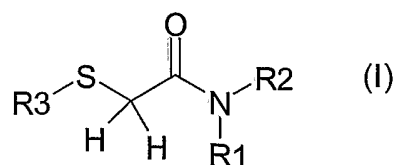
Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou un mélange de composés de formule (I) et/ou de leurs sels peut être
25 utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-3} à 5 % et mieux de 10^{-2} % à 2 % du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

Selon l'invention, le composé de formule (I) peut être utilisé par la voie orale en une
30 quantité de 0,1 à 300 mg par jour, 5 à 10mg/j.

COMPOSES 2-THIOACETAMIDE:

Selon un autre mode de réalisation, l'inhibiteur de 15-PGDH utile selon l'invention comprend au moins un composé 2-thioacétamide de formule (I) ou l'un de ses sels :

57



dans laquelle :

- 5 a) R_1 et R_2 représentent indépendamment :
- 1) un atome d'hydrogène,
 - 2) un radical alkyle en C_1 - C_{20} éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 ,
 - 3) un cycle hydrocarboné C_1 , éventuellement accolé à un cycle C_2 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_1 , ces cycles C_1 et C_2 pouvant comporter au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_3 ,
 - 10 4) un hétérocycle Hy_2 éventuellement accolé à un cycle C_2 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_3 , ces cycles Hy_2 et C_2 pouvant comporter une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_3 , ou
 - 15 5) un groupe $C(=NR)R'$, $C(=NR)NR'R''$, COR , CSR , $COOR$, $CONRR'$, SO_2R ou SO_2NRR' ;
- 20 b) R_3 représente :
- 1) un radical alkyle en C_1 - C_{20} éventuellement substitué par au moins un substituant A_2 ,
 - 2) un cycle hydrocarboné C_3 , éventuellement accolé à un cycle C_4 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_3 , ces cycles C_3 et C_4 pouvant comporter au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_3 ,
 - 25 3) un hétérocycle Hy_4 représentant un cycle pyrrole, furanne, thiophène ou pyrazole, éventuellement accolé à un cycle C_5 représentant un cycle phényle, pyridine ou pyrimidine, ces deux cycles Hy_4 et C_5 pouvant être substitués par au moins un substituant A_3 ,
 - 30 4) un cycle pyridine éventuellement accolé à un cycle C_2 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_1 , ces cycles pyridine et

C_2 pouvant comporter au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_4 ,

- 5) un hétérocycle Hy_5 différent de Hy_4 et du cycle pyridine, éventuellement accolé à un cycle C_2 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_1 , ces cycles Hy_5 et C_2 pouvant comporter au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_3 , ou
- 6) un groupe $C(=NR)R'$, $C(=NR)NR'R''$, COR, CSR, COOR ou CONRR' ;
- 10 c) A_1 représente :
- 1) un halogène,
- 2) un groupe CF_3 , CN, OR, SR, NRR', $NRC(=NR')NR''R'''$, COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO_2NRR' , $NRSO_2R'$, SO_2R ou $SiRR'R''$,
- 15 3) un cycle hydrocarboné C_6 , éventuellement accolé à un cycle C_7 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_6 , ces cycles C_6 et C_7 pouvant comporter au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_5 ,
- 4) un hétérocycle Hy_7 éventuellement accolé à un cycle C_7 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_6 , ces cycles Hy_7 et C_7 pouvant comporter au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et être substitués par au moins un substituant A_5 ;
- 20
- d) A_2 représente :
- 1) un halogène,
- 2) un groupe CF_3 , CN, OR, SR, NRR', $NRC(=NR')NR''R'''$, COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO_2NRR' , $NRSO_2R'$, SO_2R ou $SiRR'R''$, ou
- 3) un cycle C_8 éventuellement accolé à un cycle C_9 , ces cycles C_8 et C_9 contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy_8 et/ou au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou étant substitués par au moins un substituant A_5 ;
- 30
- e) A_3 représente :
- 1) A_2 , ou
- 35

- 2) un groupe alkyle en C₁-C₂₀ éventuellement substitué par au moins un substituant A₅;
- f) A₄ représente :
- 5 1) un halogène,
- 2) un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', SO₂R ou SiRR'R'',
- 10 3) un groupe alkyle en C₁-C₂₀ éventuellement substitué par au moins un substituant A₅,
- 4) un cycle C₈ éventuellement accolé à un cycle C₉, ces cycles C₈ et C₉ contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy₈ et/ou au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle et/ou étant substitués par au moins un substituant A₅ ;
- 15
- g) A₅ représente :
- 1) un halogène,
- 2) un groupe CF₃, CN, OR₅, SR₅, NR₅R₅', NR₅C(=NR₅')NR₅''R₅''', COR₅, CSR₅, COOR₅, CONR₅R₅', CSNR₅R₅', NR₅CSR₅', NR₅CSNR₅'R₅'', NR₅COR₅', NR₅CONR₅'R₅'', SO₂NR₅R₅', NR₅SO₂R₅', SO₂R₅ ou SiR₅R₅'R₅'', R₅, R₅', R₅'' étant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₂₀,
- 20 3) un groupe alkyle en C₁-C₂₀, ou
- 4) un cycle C₁₀ éventuellement accolé à un autre cycle C₁₁, ces cycles contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy₉ et/ou comportant au moins une fonction carbonyle ou thiocarbonyle ;
- 25
- h) R, R', R'' et R''' , identiques ou différents, représentent :
- 1) un atome d'hydrogène,
- 2) un groupe alkyle en C₁-C₂₀ éventuellement substitué par au moins un substituant A₅, ou
- 30 3) un cycle C₁₂ éventuellement accolé à un autre cycle C₁₃, ces cycles contenant éventuellement au moins un hétéroatome pour former un hétérocycle Hy₁₀ et pouvant être substitués par au moins un substituant A₅ ;
- 35 i) Hy₁ à Hy₁₀ représentent indépendamment un hétérocycle pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S.

L'invention se rapporte encore à l'utilisation notamment cosmétique d'au moins un composé 2-thioacétamide de formule (I) ou d'un de ses sels, tel que défini précédemment, comme agent pour induire et/ou stimuler la pigmentation des fibres
5 kératiniques humaines notamment les cils et les cheveux et/ou de la peau.

Dans la suite du texte, et sauf mention exprès, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I) sous forme acide ou basique, que l'un de ses sels. Il peut aussi être sous forme tautomère.

10 "Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou un mélange d'isomères cis/trans. Ils peuvent aussi être sous forme tautomère. Ce ou ces composés peuvent être des énantiomères
15 et/ou des diastéréoisomères ou un mélange de ces isomères, en particulier un mélange racémique.

Par "hydrocarboné", on entend au sens de l'invention un groupement d'atomes d'hydrogène et de carbone.

20 Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. En particulier, le radical alkyle comporte de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10. Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle,
25 *ter*-butyle, n-hexyle, éthyle-2-hexyle, éthylène, propylène.

Selon l'invention, les cycles C₁ à C₁₃, Hy₂, Hy₄ et Hy₅ de la formule (I) comportent de 3 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes et peuvent être saturés ou insaturés. En outre, les cycles C₂, C₄, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂ et C₁₃ peuvent comporter éventuellement un ou
30 plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O ou leurs associations et former ainsi des hétérocycles. Hy₇ représente un hétérocycle pouvant comporter de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, S, O et leur association et comportant de 3 à 15 atomes et mieux de 5 à 6 atomes. Selon un mode particulier de l'invention, l'hétérocycle Hy₇ peut comporter jusqu'à 15 atomes comme un éther-couronne possédant 5 motifs -CH₂CH₂O-. Ces
35 cycles peuvent en outre être accolés à un autre cycle de nature chimique identique ou

différente. En outre, ces cycles peuvent être substitués en particulier par un substituant A_3 ou A_5 .

Comme cycles hydrocarbonés saturés utilisables dans l'invention on peut citer le radical
5 cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Comme cycles hydrocarbonés insaturés, on peut citer le cycle cyclohexényle ou phényle. Comme cycles hydrocarbonés accolés, utilisables, on peut citer le radical naphtyle.

Selon l'invention, R_1 et/ou R_2 peuvent représenter un cycle hydrocarboné tel que défini ci-
10 dessus, en particulier saturé. Selon l'invention R_1 et/ou R_2 peuvent aussi représenter un hétérocycle Hy_2 comportant de 3 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes, et comportant de 1 à 4 hétéroatomes choisi parmi N, O, S et leur association. Cet hétérocycle peut, en outre comporter, une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thiocarbonyle. A titre d'exemple Hy_2 représente l'un des hétérocycles suivants : azétidine, pyrrole, dihydropyrrole,
15 pyrrolidine, furanne, dihydrofuranne, tétrahydrofuranne, thiophène, dihydrothiophène, tétrahydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, imidazolidine, dihydrothiazole, thiazolidine, dihydropyrazole, pyrazolidine, oxazole, dihydro-oxazole, oxazolidine, isoxazole, dihydro-isoxazole, isoxazolidine, isothiazole, dihydro-isothiazole, isothiazolidine, triazole, dihydrotriazole, triazolidine, oxadiazole, dihydro-oxadiazole,
20 oxadiazolidine, thiadiazole, dihydrothiadiazole, thiadiazolidine, tétrazole, pyridine, dihydropyridine, tétrahydropyridine, pipéridine, pyranne, dihydropyranne, tétrahydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, tétrahydropyrimidine, pipérazine, pyridazine, pyrazine, triazine, morpholine, azépine, diazépine. De préférence, Hy_2 représente un cycle pypéridine. Cet hétérocycle Hy_2 peut, en outre, être accolé à un cycle
25 C_2 de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, C_2 contenant éventuellement au moins un hétéroatome choisi parmi O, N, S pour former un hétérocycle Hy_1 . C_2 peut en outre comporter une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thiocarbonyle. Comme exemple d'hétérocycle Hy_1 utilisable dans l'invention, on peut citer les cycles pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, furanne, thiophène, imidazole, oxazole, thiazole, pyrazole, pyrimidine, pipérazine, pyrazine, pyridazine, triazine, pyrrolidine, thiazolidine.
30

Selon l'invention, R_1 et/ou R_2 peuvent, en outre, représenter un radical alkyle dont l'un au moins des hydrogènes est substitué par un hétérocycle Hy_7 . Cet hétérocycle peut comporter de 3 à 7 atomes, et mieux de 5 à 6 atomes, et comprendre de 1 à 4
35 hétéroatomes choisis parmi N, O, S et leur association. Selon un mode particulier de l'invention, cet hétérocycle Hy_7 peut comporter jusqu'à 15 atomes comme un éther

couronne à 5 motifs $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Selon un autre mode, Hy_7 comporte une fonction carbonyle. Comme hétérocycle Hy_7 utilisable dans l'invention, on peut citer les cycles azétidine, pyrrole, dihydropyrrole, pyrrolidine, furanne, dihydrofuranne, tétrahydrofuranne, thiophène, dihydrothiophène, tétrahydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, 5 imidazolidine, thiazole, dihydrothiazole, thiazolidine, pyrazole, dihydropyrazole, pyrazolidine, oxazole, dihydro-oxazole, oxazolidine, isoxazole, dihydro-isoxazole, isoxazolidine, isothiazole, dihydro-isothiazole, isothiazolidine, triazole, dihydrotriazole, triazolidine, oxadiazole, dihydro-oxadiazole, oxadiazolidine, thiadiazole, dihydrothiadiazole, thiadiazolidine, tétrazole, pyridine, dihydropyridine, tétrahydropyridine, 10 pyranne, dihydropyranne, tétrahydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, tétrahydropyrimidine, pipérazine, pyridazine, pyrazine, triazine, morpholine, azépine, diazépine, éther couronne à 15 atomes et 5 motifs $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, pyrrolidinone. De préférence, Hy_7 représente un des cycles pyrrole, oxyazole, pyridine, furanne, pyrrolidine, morpholine, tétrahydrofuranne, éther couronne à 15 atomes (5 motifs $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ou 15 pyrrolidinone.

Selon l'invention R_3 peut représenter un cycle hydrocarboné C_3 de 3 à 7 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et mieux de 5 à 6 atomes de carbones, éventuellement accolé à un hétérocycle Hy_3 . Cet hétérocycle Hy_3 peut comporter de 4 à 7 atomes et 20 mieux de 5 à 6 atomes et comprendre de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O, S et leur combinaison. En outre, cet hétérocycle Hy_3 peut comporter une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thiocarbonyle.

Comme hétérocycle Hy_3 utilisable dans l'invention on peut citer les cycles azétidine, 25 pyrrole, dihydropyrrole, pyrrolidine, furanne, dihydrofuranne, tétrahydrofuranne, thiophène, dihydrothiophène, tétrahydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, imidazolidine, dihydrothiazole, thiazolidine, pyrazole, dihydropyrazole, pyrazolidine, oxazole, dihydro-oxazole, oxazolidine, isoxazole, dihydro-isoxazole, isoxazolidine, isothiazole, dihydro-isothiazole, isothiazolidine, triazole, dihydrotriazole, triazolidine, 30 oxadiazole, dihydro-oxadiazole, oxadiazolidine, thiadiazole, dihydrothiadiazole, thiadiazolidine, tétrazole, pyridine, dihydropyridine, tétrahydropyridine, pipéridine, pyranne, dihydropyranne, tétrahydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, tétrahydropyrimidine, pipérazine, pyridazine, pyrazine, triazine, morpholine, azépine, diazépine. De préférence, Hy_3 représente un des cycles pyrrole, pyridine, pyrimidine, 35 imidazole, triazole, furanne, thiophène, oxazole, thiazole.

Selon l'invention, R_3 peut aussi représenter :

- un cycle pyridine éventuellement accolé à un cycle C_2 de nature chimique identique ou différente,

5 - un hétérocycle Hy_4 choisi parmi les cycles pyrrole, furanne, thiophène et pyrazole éventuellement accolé à un cycle phényle, pyridine ou pyrimidine,

- un autre hétérocycle Hy_5 comportant de 3 à 7 atomes, et mieux de 5 à 6 atomes, et de 1 à 4 hétéroatomes choisi parmi N, O, S et leur association. Cet hétérocycle Hy_5 peut, en outre, comporter une ou plusieurs fonctions carbonyle ou thiocarbonyle et être accolé à un autre cycle C_2 de nature chimique identique ou différente.

10

A titre d'exemple, l'hétérocycle Hy_5 est choisi parmi les cycles azétidine, dihydropyrrole, pyrrolidine, dihydrofuranne, tétrahydrofuranne, dihydrothiophène, tétrahydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, imidazolidine, thiazole, dihydrothiazole, thiazolidine, dihydropyrazole, pyrazolidine, oxazole, dihydro-oxazole, oxazolidine, isoxazole, dihydro-
15 isoxazole, isoxazolidine, isothiazole, dihydro-isothiazole, isothiazolidine, triazole, dihydrotriazole, triazolidine, oxadiazole, dihydro-oxadiazole, oxadiazolidine, thiadiazole, dihydrothiadiazole, thiadiazolidine, tétrazole, dihydropyridine, tétrahydropyridine, pipéridine, pyranne, dihydropyranne, tétrahydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, tétrahydropyrimidine, pipérazine, pyridazine, pyrazine, triazine, morpholine, azépine,
20 diazépine, 2-benzothiazolylole, thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole. De préférence, Hy_5 représente un des cycles 2-benzothiazolylole, thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole, imidazole, thiazole, triazole, oxazole, pyrimidine, pyrazine, pyridazine.

Comme exemple d'hétérocycle Hy_1 , Hy_6 , Hy_8 , Hy_9 , Hy_{10} utilisable dans l'invention, on peut
25 citer indépendamment les cycles azétidine, pyrrole, dihydropyrrole, pyrrolidine, furanne, dihydrofuranne, tétrahydrofuranne, thiophène, dihydrothiophène, tétrahydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, imidazolidine, thiazole, dihydrothiazole, thiazolidine, pyrazole, dihydropyrazole, pyrazolidine, oxazole, dihydro-oxazole, oxazolidine, isoxazole, dihydro-isoxazole, isoxazolidine, isothiazole, dihydro-isothiazole, isothiazolidine, triazole,
30 dihydrotriazole, triazolidine, oxadiazole, dihydro-oxadiazole, oxadiazolidine, thiadiazole, dihydrothiadiazole, thiadiazolidine, tétrazole, pyridine, dihydropyridine, tétrahydropyridine, pipéridine, pyranne, dihydropyranne, tétrahydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, tétrahydropyrimidine, pipérazine, pyridazine, pyrazine, triazine, morpholine, azépine, diazépine. De préférence, on utilise les cycles pyrrole, pyrrolidine, imidazole, furanne,
35 pyrazole, pyridine, pyrimidine, triazole, pyrazine, pyridazine, pipéridine, pipérazine, morpholine.

Les hétérocycles de la formule (I) peuvent, en outre, être accolés à un cycle de nature chimique identique ou différente.

- 5 Comme hétérocycles accolés, utilisables dans l'invention on peut citer les cycles purine, ptéridine. Comme hétérocycles accolés à un cycle hydrocarboné, utilisables dans l'invention on peut citer, les radicaux benzofuranne, benzothiophène, benzothiazole, indole, benzimidazole, quinoline, isoquinoline, quinazoline.
- 10 Comme atome d'halogène utilisable dans l'invention, on peut citer les atomes de chlore, de fluor ou de brome, et mieux les atomes de fluor et de chlore.

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique.

- 15 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, l'un au moins des R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle en C_1 - C_{20} dont au moins un hydrogène est substitué par au moins un substituant A_1 ; un cycle hydrocarboné saturé ou non de 3 à 6 atomes de carbone, dont au moins un hydrogène est éventuellement substitué par le groupe halogène comme CF_3 ou des atomes d'halogènes et notamment
- 20 par 1 ou 2 atomes de chlore ou de brome lorsque le cycle est un phényle. Ces groupe et atomes d'halogènes peuvent être situés en position para, méta ou ortho par rapport à l'atome d'azote portant R_1 et R_2 . Le cycle hydrocarboné est notamment un radical cyclopentyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle ou un radical aryle comme le phényle. En particulier R_1 représente H et R_2 représente un radical cyclopentyle,
- 25 cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle ou un radical phényle substitué par un atome de brome ou 2 atomes de chlore.

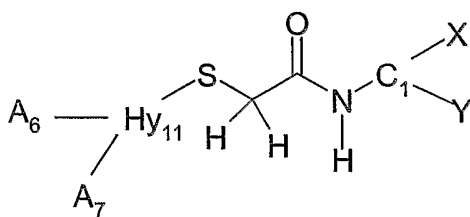
- Selon un autre mode de réalisation, R_1 représente H et R_2 représente un hétérocycle de 5 à 6 atomes, saturé ou insaturé, contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O, S et
- 30 éventuellement substitué par au moins un radical alkyle, CF_3 , OR, SR, NRR' , COR, COOR, $CONRR'$ ou $NRCOR'$ avec R et R' représentant H ou alkyle. Par exemple R_2 représente un cycle pipéridine éventuellement substitué par au moins un radical alkyle en C_1 - C_{10} , et notamment méthyle.

- 35 Selon un autre mode de réalisation, R_1 représente H et R_2 représente un alkyle en C_1 - C_{20} , saturé, éventuellement substitué par au moins un substituant A_1 . En particulier, A_1

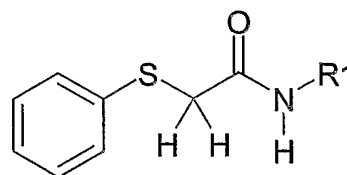
représente un cycle de 5 à 6 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O, S, pouvant contenir au moins une fonction carbonyle et être éventuellement substitué par au moins un groupe choisi parmi alkyle, F, CF₃, OR, SR, NRR', COR, COOR, CONRR' ou NRCOR' avec R et R' représentant H ou alkyle ; un cycle éther-couronne à 15 atomes et 5 motifs -CH₂CH₂O- ; un groupe
5 choisi parmi CF₃, OR, SR, NRR', COR, COOR, CONRR', NRCOR' ou SiRR'R'' avec R, R' et R'' représentant H ou alkyle.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, R₃ représente un phényle ou un
10 hétérocycle de 5 à 6 atomes, substitué par un ou deux substituant A₃ ou accolé à un cycle hydrocarboné ou hétérocyclique de 5 à 6 atomes. En particulier, R₃ représente un hétérocycle comportant comme hétéroatome au moins un atome d'azote et éventuellement un atome de soufre, cet hétérocycle étant éventuellement accolé à un cycle phényle ou thiazole lui-même éventuellement accolé à un cycle hydrocarboné,
15 notamment phényle, ou substitué par un groupe COR ou CN ou deux groupes respectivement COR et CN. En particulier, R₃ représente un groupe phényle, 2-benzothiazolyle, 2-pyridyle, 6-acétyl-nicotinonitrile, triazolyle ou 4a,8a-dihydrobenzo[4,5]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazolyle.

20 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le composé 2-thioacétamide présente une des formules (II) et (III) suivantes :



(II)



(III)

25 dans lesquelles X et Y représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un halogène ; C₁ représente un cycle hydrocarboné de 3 à 6 à atomes de carbone, saturé ou insaturé ; Hy₁₁ représente un hétérocycle de 5 à 6 atomes contenant au moins un hétéroatome choisi parmi N, S et leur combinaison ; A₆ et A₇ représentent indépendamment un substituant choisi parmi hydrogène, alkyle, COR, OR, SR, CN, COOR et les cycles C₈ à 5 ou 6 atomes, saturés ou non comportant éventuellement de 1
30 à 4 hétéroatomes choisis parmi S, N et leurs associations et/ou étant éventuellement

accolés à un cycle C₉ hydrocarboné de 5 à 6 atomes de carbone ; R₁ représente un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁, un cycle hydrocarboné ou un hétérocycle Hy₂ éventuellement substitué par au moins un substituant A₃, C₈, C₉, A₁, Hy₂ et A₃ ont la signification donnée précédemment.

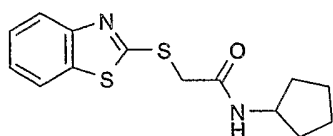
Par sels de composé de formule (I), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

10 Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer : les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn²⁺), de calcium (Ca²⁺), de cuivre (Cu²⁺), de fer (Fe²⁺), de strontium (Sr²⁺), de magnésium (Mg²⁺) et de manganèse (Mn²⁺) ; les hydroxydes et les carbonates.

15 Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels de tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, di-éthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine, tris-hydroxyméthylaminométhane.

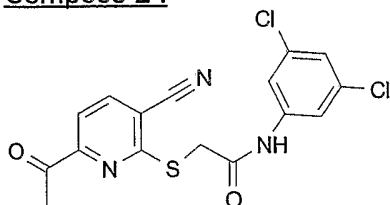
Comme exemple de composés 2-thioacétamide de formule (I) utilisable dans l'invention on peut citer les composés suivants :

Composé 1 :

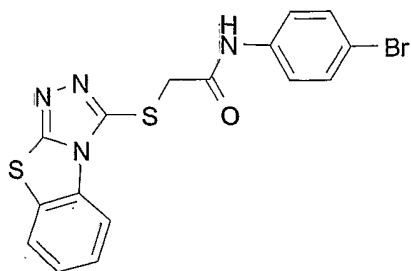


25

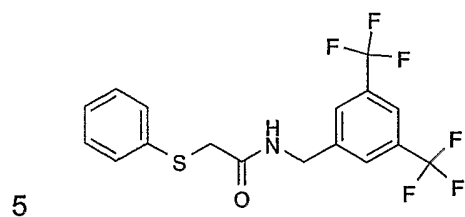
Composé 2 :



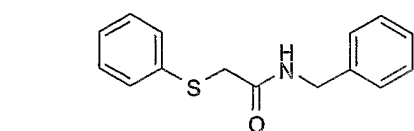
Composé 3 :



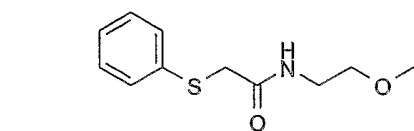
Composé 4 :



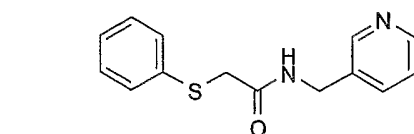
Composé 5 :



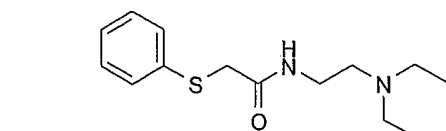
Composé 6 :



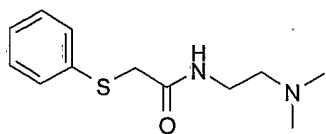
Composé 7 :



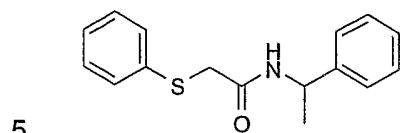
Composé 8 :



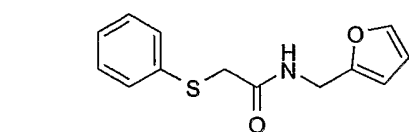
Composé 9 :



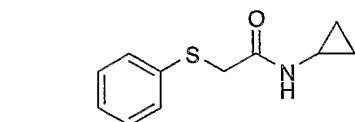
Composé 10 :



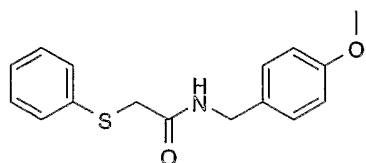
Composé 11 :



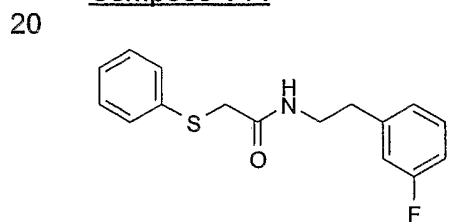
Composé 12 :



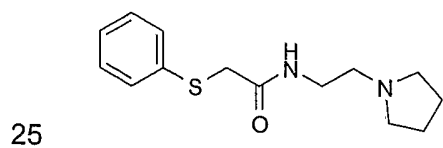
Composé 13 :



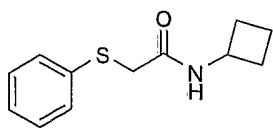
Composé 14 :



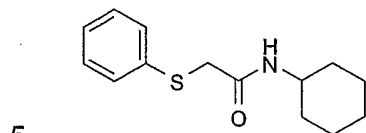
Composé 15 :



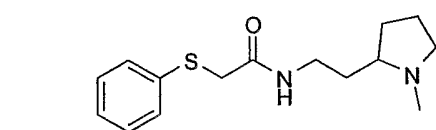
Composé 16 :



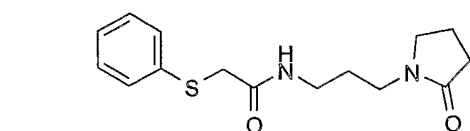
Composé 17 :



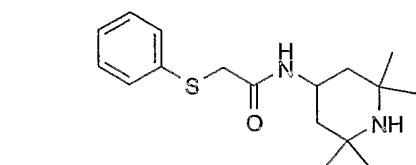
Composé 18 :



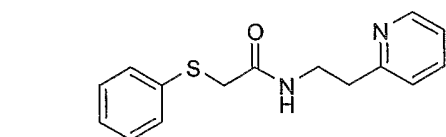
Composé 19 :



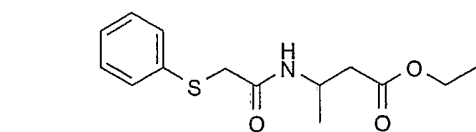
Composé 20 :



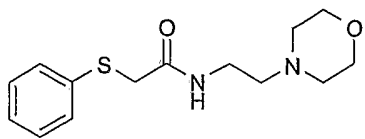
Composé 21 :



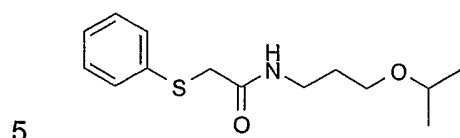
Composé 22 :



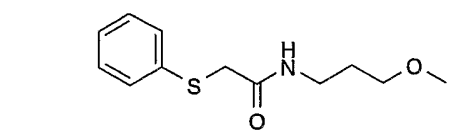
Composé 23 :



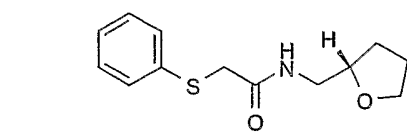
Composé 24 :



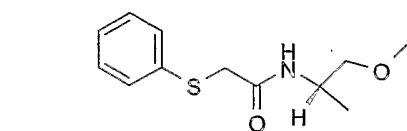
Composé 25 :



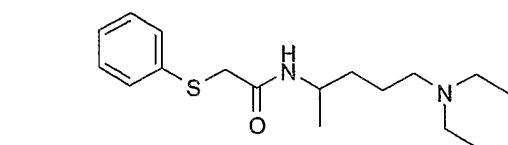
Composé 26 :



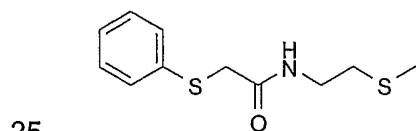
Composé 27 :



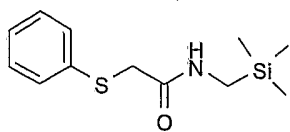
Composé 28 :



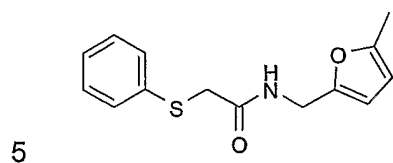
Composé 29 :



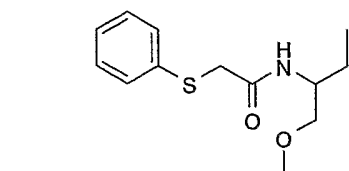
Composé 30 :



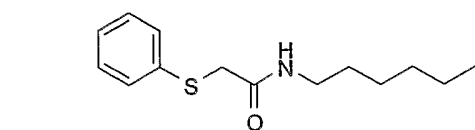
Composé 31 :



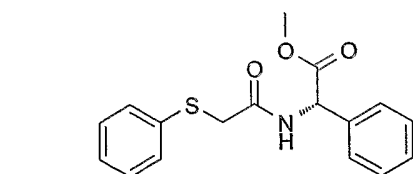
Composé 32 :



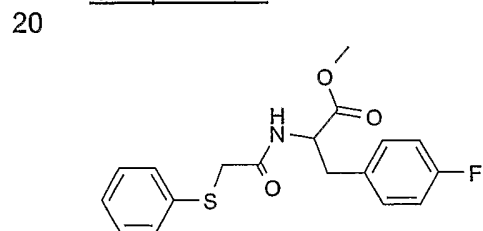
Composé 33 :



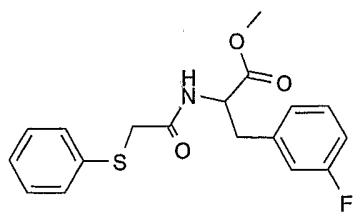
Composé 34 :



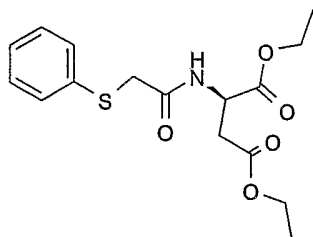
Composé 35 :



Composé 36 :

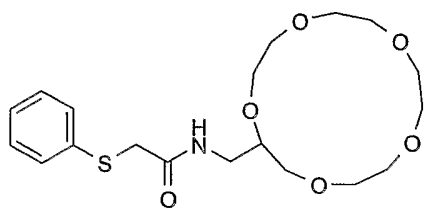


Composé 37 :



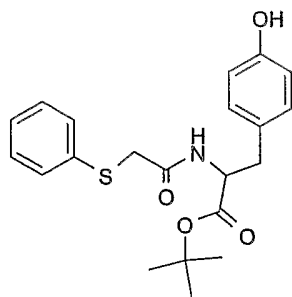
5

Composé 38 :



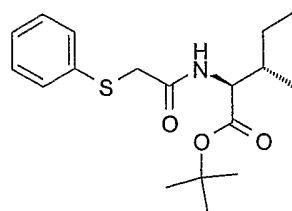
10

Composé 39 :



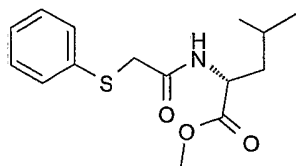
15

Composé 40 :

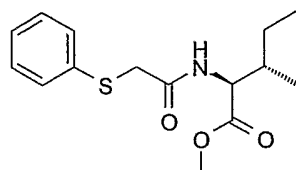


20

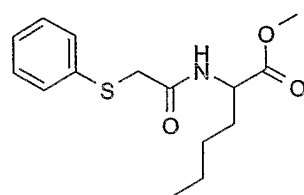
Composé 41 :

Composé 42 :

5

Composé 43 :

10



15 Les composés de formule (I), salifiés ou non peuvent être fabriqués de façon classique par condensation successive de deux molécules nucléophiles sur le chlorure de l'acide chloro-acétyle. Par exemple, la fonction amide est réalisée par condensation d'une amine sur le chlorure de chloro-acétyle en milieu basique. Le produit obtenu est lui-même condensé avec un thiolate.

20 Pour donner un ordre de grandeur, selon l'invention, le composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou un mélange de composés de formule (I) et/ou de leurs sels peut être utilisé en une quantité représentant de 10^{-3} % à 5% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 10^{-2} % à 2% du poids total de la composition, par exemple de 0,5 à 2 %.

25

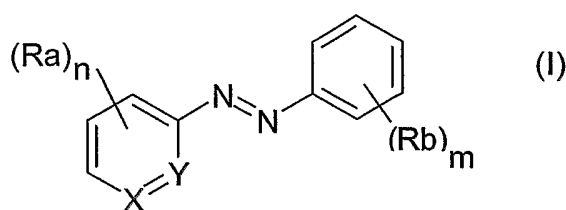
Le composé de formule (I), salifié ou non, peut être utilisé dans une composition qui doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou sur les fibres kératiniques (sur toute zone cutanée ou des fibres à traiter).

Selon l'invention, le composé de formule (I) ou un mélange de composés de formule (I) peut être utilisé par la voie orale en une quantité de 0,1 à 300 mg par jour, 5 à 10mg/j.

COMPOSES AZOÏQUES:

- 5 Selon encore un autre mode de réalisation, l'inhibiteurs de 15-PGDH adapté à la mise en œuvre de l'invention comprend au moins un composé azoïque de formule (I) ou l'un de ses sels;

10



15

dans laquelle:

1°) Ra et Rb identiques ou différents sont choisis parmi :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CH₂COOR, CSNRR', NRCSR', NRCSNR'R'', NRCOR', NRCONR'R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR'R'', SO₂R, NO₂,

25

- b) un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non, éventuellement substitué par au moins un substituant A₁ ou par les cycles C¹ saturés ou insaturés, comportant de 3 à 7 atomes et/ou incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitués par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolés à au moins un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome (pour couvrir les cycles condensés) ou

30

- c) un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome et/ou étant éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ et/ou éventuellement accolé à un cycle C³ incluant éventuellement au moins un hétéroatome (pour couvrir les cycles condensés) ;

35

2°) X et Y identiques ou différents représentent -CRc ou un atome d'azote éventuellement sous forme NO ou quaternisé, Rc ayant la signification de Ra ou Rb,

à condition que X et Y ne représentent pas simultanément un atome d'azote sous forme NO ou quaternisé ;

3°) n et m représentent des entiers allant de 0 à 5 ;

5

- où R, R', R'' et R''' identiques ou différents désignent :

- l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non,
- un cycle aromatique C² incluant éventuellement au moins un hétéroatome, éventuellement substitué par au moins un substituant A₂ ;

10

- où A₁ est choisi parmi un atome d'halogène, un groupe CF₃, CN, OR, SR, NRR', NRC(=NR')NR''R''', COR, CSR, COOR, CONRR', CSNRR', NRCSR', NRCSNR''R'', NRCOR', NRCONR''R'', SO₂NRR', NRSO₂R', NRSO₂NR''R'', SO₂R, NO₂ ;

15

- où A₂ est choisi parmi les radicaux alkyle en C₁-C₁₀, linéaires ou ramifiés, OR₁, SR₁, NR₁R'₁, COOR₁, COR₁, CH₂COOR₁, avec R₁ et R'₁ identiques ou différents désignant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₁₀, linéaire ou ramifié, saturé ou non ;

- où l'hétéroatome est choisi parmi N, O, S ou Se.

20

Dans la suite du texte, et sauf mention expresse, l'emploi du terme composé de formule (I) doit être compris comme signifiant aussi bien le composé de formule (I), que l'un de ses sels.

25

"Au moins un" selon l'invention signifie un ou plusieurs (2, 3 ou plus). En particulier, la composition peut contenir un ou plusieurs composés de formule (I). Ce ou ces composés peuvent être des isomères cis ou trans ou un mélange d'isomères cis/trans.

30

Par "radical alkyle" on entend au sens de l'invention un radical hydrocarboné qui peut être linéaire ou ramifié et saturé ou insaturé. En particulier, le radical alkyle comporte de 1 à 10 atomes de carbone et notamment de 1 à 5 atomes. Comme exemple de radical alkyle utilisable dans l'invention, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertio-butyle, isopropyle.

35

Comme atome d'halogène, on peut utiliser les atomes de chlore, de fluor ou de brome, et mieux les atomes de chlore et de fluor.

Selon l'invention, les cycles C^1 , C^2 et C^3 de la formule (I) comportent de 3 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes et peuvent comporter un ou plusieurs hétéroatomes tels que S, N, O, Se ou leurs associations et former ainsi des hétérocycles Hy. Les atomes d'hydrogène de ces cycles peuvent, en outre, être en partie substitués par un substituant A_2 . De plus les cycles C_1 et C_3 peuvent être saturés ou non.

Comme cycles hydrocarbonés saturés utilisables dans l'invention on peut citer le radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Comme cycles hydrocarbonés insaturés, on peut citer le radical cyclohexényle ou phényle.

Selon l'invention, C^1 et/ou C^2 et/ou C^3 peuvent représenter un hétérocycle Hy comportant de 3 à 7 atomes et mieux de 5 à 6 atomes, et incluant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O, S, Se et leurs associations, et mieux choisis parmi N, O et leurs associations. A titre d'exemple d'hétérocycle saturé utilisable dans l'invention, on peut citer les hétérocycles suivants : azétidine, pyrrolidine, tétrahydrofuranne, tétrahydrothiophène, imidazolidine, thiazolidine, pyrazolidine, oxazolidine, isoxazolidine, isothiazole, dihydroisothiazole, isothiazolidine, triazolidine, oxadiazolidine, thiadiazolidine, tétrahydropyridine, pipéridine, tétrahydropyranne, tétrahydropyrimidine, pipérazine, hexahydrotriazines, morpholine.

A titre d'exemple d'hétérocycle insaturé (ou aromatique), on peut utiliser les hétérocycles suivants : pyrrole, dihydropyrrole, furanne, dihydrofuranne, thiophène, dihydrothiophène, imidazole, dihydro-imidazole, dihydrothiazole, dihydropyrazole, oxazole, dihydro-oxazole, isoxazole, dihydro-isoxazole, triazole, dihydrotriazole, oxadiazole, dihydro-oxadiazole, thiadiazole, dihydrothiadiazole, tétrazole, pyridine, dihydropyridine, pyranne, dihydropyranne, pyrimidine, dihydropyrimidine, pyridazine, pyrazine, pyrazine, diazépine, triazine.

En outre, les cycles C^2 et les cycles C^3 peuvent formés des (hétéro)cycles condensés, saturés ou non et par exemple des cycles naphthalène, tétrahydronaphthalène, quinoléine, isoquinoléine, indole, benzimidazole, benzothiophène, benzofuranne, purine ou encore ptéridine ou carbazole.

Selon l'invention, les composés de formule (I) sont sous forme isolée, c'est-à-dire non polymérique. En outre, les substituants R_a et R_b , peuvent être situés en toute position du cycle phényle les portant.

- 5 Selon l'invention, les R_a et R_b portés par un même cycle peuvent être identiques ou différents. De même les substituants A_1 et A_2 portés respectivement par un même radical alkyle ou un même cycle peuvent être identiques ou différents.

De préférence, n est un entier représentant 0, 1, 2, 3 ou 5. Par ailleurs, m est un entier
10 valant notamment 0, 1 ou 2.

Avantageusement, l'un au moins des R_a et R_b représentent un groupe COOR, OR, NO₂, CF₃, SO₂NRR', CH₂COOR, un radical alkyle en C₁-C₅, saturé ou non, tel que méthyle, éthyle ou allyle, éventuellement substitué par un hétérocycle morpholine ou un groupe
15 COOH, avec R et R' ayant la signification indiquée précédemment. En particulier R et/ou R' représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un groupe pyridine.

En outre, X et Y représentent indépendamment un atome d'azote ou mieux un groupe CR_c avec R_c représentant notamment un atome d'hydrogène, NO₂, OH, un groupe
20 COOR, un radical alkyle en C₁-C₅, saturé ou non, tel que méthyle ou allyle, où R représente H, méthyle ou éthyle.

Par sels de composé de formule (I), on entend selon l'invention, les sels organiques ou inorganiques d'un composé de formule (I).

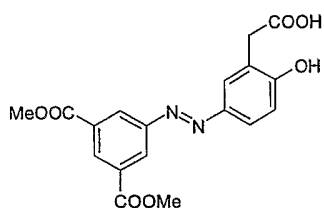
25 Comme sels inorganiques utilisables selon l'invention on peut citer les sels de sodium ou de potassium ainsi que les sels de zinc (Zn²⁺), de calcium (Ca²⁺), de cuivre (Cu²⁺), de fer (Fe²⁺), de strontium (Sr²⁺), de magnésium (Mg²⁺) et de manganèse (Mn²⁺), d'ammonium ; les hydroxydes, les carbonates, les halogénures (comme les chlorures), les sulfates, les
30 nitrates, les phosphates. De préférence, le sel est un sel de sodium.

Les sels organiques utilisables selon l'invention sont par exemple les sels tri-éthanolamine, mono-éthanolamine, diéthanolamine, hexadécylamine et N,N,N',N'-tétrakis-(hydroxy-propyl-2) éthylène diamine.

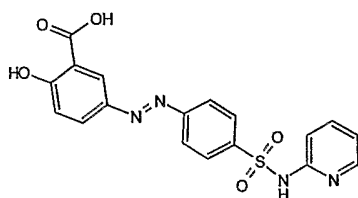
35

Comme exemple de composé azoïque de formule (I) utilisable dans l'invention on peut citer les composés suivants :

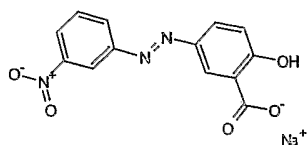
Composé 1



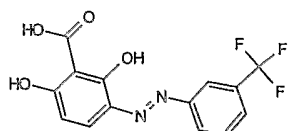
Composé 2



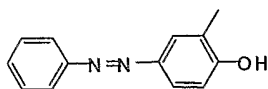
Composé 3



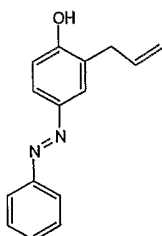
Composé 4



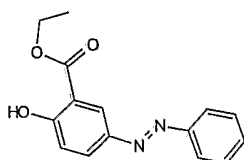
Composé 5



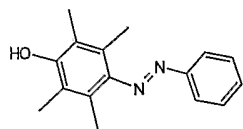
Composé 6



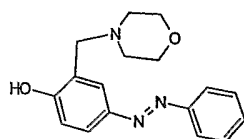
Composé 7



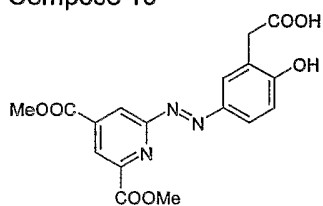
Composé 8



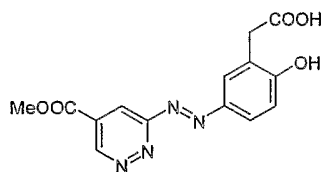
Composé 9



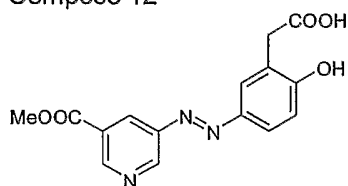
Composé 10



Composé 11

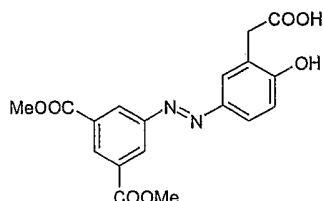


Composé 12



Les composés de formule (I), salifiés ou non sont connus en tant que tels. Ils peuvent
5 être fabriqués de façon connus et notamment comme décrit dans les documents
VOGEL's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th edition, 1989.

En particulier le composé 1 de formule :



sera également désigné par l'abréviation PhCL28A dans ce qui suit.

- 5 Selon un mode de réalisation préféré, les compositions selon l'invention comprennent en outre au moins un agent bénéfique pour les cheveux tels que notamment les silicones, les huiles végétales, animales, minérales ou de synthèse, les cires, les céramides, les pseudocéramides, les polymères cationiques, les filtres solaires, les vitamines.
- 10 Les silicones utilisables conformément à l'invention sont en particulier des polyorganosiloxanes insolubles dans la composition et peuvent se présenter sous forme d'huiles, de cires, de résines ou de gommes.

Les organopolysiloxanes sont définis plus en détail dans l'ouvrage de Walter NOLL
15 "Chemistry and Technology of Silicones" (1968) Academie Press. Elles peuvent être volatiles ou non volatiles.

Selon un de ses aspects, l'invention a pour objet l'utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique contenant au moins un inhibiteur de la 15 hydroxy-
20 prostaglandine déshydrogénase pour le traitement de la canitie. L'utilisation d'une telle composition selon l'invention sera en particulier destinée à prévenir ou limiter l'apparition de poils ou de cheveux blancs, ou à en réduire le nombre.

L'un des avantages de l'utilisation d'inhibiteurs de 15-PGDH selon l'un au moins des aspects de l'invention est de rétablir une pigmentation de la peau et /ou des cheveux
25 correspondant à une synthèse physiologique des médiateurs de la pigmentation, ce qui conduit à une coloration proche de la coloration naturelle. Les inhibiteurs de 15-PGDH n'ont pas pour activité principale de colorer directement la peau et/ou les phanères, en particulier lorsqu'il s'agit de composés de la famille des azoïques tel que le PhCL28A.

- 30 Selon un mode de réalisation préféré, la composition utilisable selon l'invention contient en outre au moins un agent accélérateur de pénétration.

De tels agents sont connus de l'homme du métier, et comprennent notamment l'urée ou les composés cités dans la demande WO 01/74313. Ils seront classiquement présents à des concentrations de 0,01 à 20%, et notamment de 0,1 à 5%.

5 Avantageusement, les compositions utilisables selon l'invention contiennent en outre au moins un agent favorisant la pigmentation de la peau, des cheveux et/ou des poils différent d'un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase.

De tels composés sont notamment des substrats de la tyrosinase, tels que la tyrosine ou la L-DOPA, ou des composés activateurs de la voie de l'AMPc tels que des dérivés de
10 pro-opiomélanocortines, l'adénosine, ou la forskoline ou ses dérivés. On peut également citer des extraits de végétaux tels que cyprès, Burnet, Sanguisorba officinalis ou de chrysanthème (*Chrysanthemum morifolium*), décrit notamment dans EP1014934.

Les compositions comprenant au moins un inhibiteur de 15-PGDH selon l'invention
15 pourront également contenir des systèmes catalytiques comprenant 2 constituants, à savoir un premier constituant choisi parmi les sels et oxydes de Mn(II) et/ou Zn(II) et leurs mélanges et un second constituant choisi parmi les hydrogénocarbonates alcalins, les hydrogénocarbonates alcalino-terreux et leurs mélanges. De telles compositions favorisant la pigmentation sont notamment décrites dans les demandes FR 2 814947, FR
20 2 814943, FR 2 814946 ou FR 2 817469.

Selon une variante préférée, l'agent inhibiteur de 15 PGDH sera utilisé en association avec un composé actif pour favoriser la pigmentation des cheveux désavantageusement susceptible d'être métabolisé par cette enzyme. En effet, grâce aux travaux de la
25 demanderesse, on sait maintenant que certains composés classiquement proposés à cet effet ont une activité moindre en raison de la présence de 15PGDH, qui par son action diminue la concentration et donc l'efficacité des substances au niveau du site d'action.

Conformément à la présente invention, on peut désormais obtenir des compositions ayant une efficacité renforcée, en associant un composé actif pour favoriser la
30 pigmentation des cheveux, susceptible d'être métabolisé par la 15PGDH et un inhibiteur de la 15PGDH tel que défini précédemment. On obtiendra ainsi une action synergique des actifs pour favoriser la pigmentation des cheveux dans ces compositions.

La composition contiendra par exemple en outre au moins un composé choisi parmi les prostaglandines, notamment la prostaglandine PGE1, PGE2, leurs sels, leurs esters,
35 leurs analogues et leurs dérivés, notamment ceux décrits dans WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96134242, en particulier les agonistes des récepteurs des

prostaglandines . Elle peut notamment contenir au moins un composé tel les agonistes (sous forme acide ou sous forme d'un précurseur notamment sous forme ester) du récepteur de la prostaglandine F2 alpha (FP-R) à l'exemple du latanoprost, du fluprostenol, du cloprostenol, du travoprost , le bimatoprost, les agonistes (et leurs précurseurs notamment les esters) des récepteurs de la prostaglandine E2 (EP1-R, EP2-R, EP3-R, EP4-R) tel le 17 phényle PGE2, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, le sulprostone, le 16,16 diméthyle PGE2, 11 désoxy-PGE1, le 1 désoxy PGE1, les agonistes et leurs précurseurs notamment les esters du récepteur de la prostacycline (IP) tel le cicaprost, l'iloprost, l'isopcarbacycline, le beraprost, les agonistes et leurs précurseurs notamment les esters du récepteur de la prostaglandine D2 tel le BW245C ((4S)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)4-imidazolidineheptanoic acid), le BW246C ((4R)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)4-imidazolidineheptanoic acid)les agonistes et leurs précurseurs notamment les esters du récepteur aux thromboxanes A2 (TP) tel le I-BOP ([1S-[1a,2a(Z), 3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-hydroxy-4-[4-(iodophenoxy)-1-butenyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid

Avantageusement, la composition selon l'invention comprendra au moins un inhibiteur de la 15PGDH tel que défini précédemment et au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine comme par exemple les prostaglandines de la série 2 dont notamment PGF 2 α et PGE 2 sous forme salines ou sous forme de précurseurs notamment des esters (exemple les isopropyl esters), leurs dérivés comme le 16,16 dimethyl PGE2, le 17 phényl PGE2, le 16,16 diméthyle PGF2 α , le 17 phényl PGF2 α les prostaglandines de la série 1 comme le 11 désoxy prostaglandine E1 , le 1 désoxy prostaglandine E1 sous forme salines ou sous forme de précurseurs notamment des esters, ou un agoniste non prostanolique des récepteurs EP2 et/ou EP4 notamment tel que décrit dans EP 1175892.

De préférence, l'inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase est peu ou pas inhibiteur des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines au niveau du cheveu, ou prostaglandine synthases (notamment de la PGHS-1 ou COX-1, de la prostaglandine endoperoxyde H synthase, ou de la PGFsynthase).

D'autres actifs bénéfiques pour la santé et la vigueur des cheveux ou des poils pourront être présents dans la composition.

On peut notamment citer d'autres composés actifs pour favoriser la repousse et/ou limiter la chute des cheveux.

Ces composés pourront notamment être choisis parmi les inhibiteurs de lipoxigénase tels que décrits dans EP648488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 845700, les prostaglandines et leurs dérivés tels que décrits dans ce qui précède, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1175891
5 et EP1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 ou WO 01/72268.

Des agents favorisant la pousse du cheveux pouvant être présents dans les compositions selon l'invention incluent les vasodilatateurs, les antiandrogènes, les cyclosporines et leurs analogues, les anti-microbiens, , les rétinoïdes, les tri-terpènes,
10 seuls ou en mélange.

Les vasodilatateurs tels que les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil et les composés cités dans les brevets US 3 382247, 5 756092, 5 772990, 5 760043, 5466694, 5 438058, 4 973474, la chromakaline, le nicorandil et le diazoxide peuvent ainsi être présents dans les compositions.

15 Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs de 5 α réductase, comme le finastéride et les composés décrits dans US 5 516779, l'acétate de cyprostérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 5 480913, le flutamide et les composés décrits dans les brevets US 5 411981, 5 565467 et 4 910226.

20 Les composés anti-microbiens peuvent être choisis parmi les dérivés du sélénium, le kétoconazole, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitoliol, mipirocine, et les composés décrits dans EP680745, le chlorhydrate de clinycline, le peroxyde de benzoyle ou de benzyl et la minocycline.

25 Les rétinoïdes pourront être choisis parmi l'isotrétinoïne, l'acitrétine et le tazarotène.
D'autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des cheveux présents dans les compositions pourront également être choisis dans le groupe comprenant l'aminexil et ses dérivés, le 6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-
30 diénoyl]hexapyranose, chlorure de benzakonium, chlorure de benzethonium, phénol, oestradiol, maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, cholestérol, cystéine, méthionine, nicotinate de benzyle, menthol, huile de menthe poivrée, panthoténate de calcium, panthénol, résorcinol, les activateurs de la protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique,
35 éthylènes aryl substitués, les amino acides N-acylés, les flavonoïdes sans action sur les COX aux doses utilisées, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes

d'histamine, les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits dans US 5529769, US 5468888, US 5631282, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, pseudotriènes, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs
5 d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les vitamines, comme la vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol, les hydroxyacides, benzophénones et l'hydantoïne.

L'invention a également pour objet un procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation de la peau, des ongles, des poils et/ou des cheveux, caractérisé en ce que l'on applique
10 sur la peau et/ou le cuir chevelu et/ou les phanères au moins un inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase, ou une composition telle que définie précédemment. La composition ou l'inhibiteur de 15-PGDH seront appliqués au site d'action et seront laissés en contact pendant un temps plus ou moins long, l'application pouvant être répétée à intervalles réguliers ou non pendant plusieurs heures, jours, semaines ou mois.

15 L'inhibiteur de 15PGDH pourra être appliqué simultanément avec les autres actifs proposés en association ou de façon séquentielle dans le temps.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans en limiter la portée. Dans ces exemples on se référera aux figures suivantes.

20

Figure 1: expression de le 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase par des mélanocytes de cheveux en culture.

Figure 2: expression de prostaglandine H synthase 1 par des mélanocytes de cheveux en culture.

25

Exemple 1a: Mise en évidence de l'expression de l'ARNm codant pour la PGHS-1 (témoin ARNm codant pour la Glycéraldéhyde 3 phosphate déshydrogénase) et codant pour la 15-PGDH (témoin ARNm pour l'actine) dans les mélanocytes de cheveux pigmentés.

30

a- Isolement des mélanocytes de cheveux pigmentés :

La biopsie de scalp humain est découpée en petits morceaux, placés dans une solution de dispase (2,4 U/ml, Boehringer Mannheim, GmbH, D) et incubés dix huit heures à +04°C. Les fragments sont ensuite lavés dans du PBS. Le compartiment épithélial est
35 séparé du derme à l'aide de pinces sous binoculaire. Les structures épithéliales sont ensuite micro-disséquées pour séparer les follicules pileux et l'épiderme, puis triées. Les

cheveux isolés sont regroupés et traités par la trypsine cinq minutes à 37°C, puis la trypsine est neutralisée (Trypsin Neutralising System (TNS), C41110, Promocell, Heidelberg, D). La suspension cellulaire obtenue estensemencée dans le milieu pour culture primaire pour mélanocytes (M2, Promocell, Heidelberg, D). Après six jours de culture, le milieu est renouvelé tous les deux ou trois jours. Après dix à vingt jours la culture est constituée de kératinocytes et de mélanocytes. Les mélanocytes sont sélectionnés par trypsination différentielle en incubant la culture avec de la trypsine-EDTA 0,05%-0,02% (w/v) pendant trois minutes à 37°C, puis la trypsine est neutralisée par le TNS. Il peut arriver que la culture primaire contienne quelque fibroblastes contaminants, ces derniers sont éliminés par un traitement répété à la généticine 25 µg/ml.

b- Extraction et purification des ARN messagers :

L'extraction des ARN messagers est réalisée à partir de deux cultures de mélanocytes de follicules pileux distinctes, originaires de deux prélèvements issus d'individus différents. L'extraction des ARN messagers (réalisée sur les passages P3 ou P4, boîte de 35 mm à confluence) est effectuée selon le protocole et avec les réactifs du kit QuickPrepr mRNA (Pharmacia Biotech, Bruxelles, Belgique).

Pour chaque échantillon (une culture cellulaire à confluence dans une boîte de 35 mm de diamètre) mis à l'étude, le protocole suivant sera appliqué.

Le surnageant de culture cellulaire est éliminé et remplacé par 800 µl de tampon de lyse, le lysat obtenu est récupéré et introduit dans un microtube en polypropylène de 1,5 ml (tube 1).

1 ml de suspension de microsphères Oligo(dT-18) cellulose est introduit dans un microtube de 1,5 ml (tube 2) et centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute. Le surnageant est éliminé. Le contenu du tube 1 est alors introduit dans le tube 2, les microsphères sont remise en suspension dans le lysat par agitation douce du tube pendant 3 minutes.

Les ARNs polyA+ fixés sur les microsphères sont isolés des contaminants par des lavages. Le tube est centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute, le surnageant est éliminé et remplacé par 1 ml de tampon de lavage (high salt buffer). Les microsphères sont remises en suspension comme précédemment et le tube est agité doucement pendant 1 minute. Le tube est centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute, le surnageant est à nouveau éliminé et remplacé par 1ml de low salt buffer.

Au total cinq lavages avec le low salt buffer suivis de trois lavages avec le high salt buffer seront ainsi effectués.

Le contenu du troisième lavage (microsphères + tampon) est introduit sur une microcolonne contenant un filtre à la base (colonne microspin™) placée dans un microtube de 1,5 ml. L'ensemble est centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute. La microcolonne est récupérée et placée dans un microtube de 1,5 ml. Les ARN messagers polyA+ sont alors élués par un volume final total de 0,4 ml de tampon d'élu-
5 préalablement porté à 65°C.

c- Synthèse des brins complémentaires d'ADN (ADNc) :

10 Cette étape est réalisée par l'utilisation du kit First strand cDNA synthesis (Pharmacia Biotech, Bruxelles, Belgique).

Les échantillons d'ADN complémentaires obtenus sont dilués au 1/10 ème dans de l'eau stérile avant PCR.

15 d- Choix des amorces, PCR (Poly Chain Reaction)

Des amorces spécifiques des séquences d'intérêts seront utilisées après synthèse à façon par Genset SA, rue Robert et Sonia Delaunay, Paris.

Le premier couples d'amorces s'hybridant sur la séquence codant pour une protéine ubiquitaire (la glyceraldéhyde 3 phosphodéshydrogénase). Les deux autres couples
20 d'amorces s'hybridant sur la séquence codant pour la prostaglandine H synthase 1 et la 15 hydroxyprostaglandine déshydrogénase respectivement.

β Actine humaine; N° accession genbank: NM_001101

AMORCE SENS: 5'-ATGGATGATGATATCGCCGCGCT-3'

25 Amorce anti-sens: 5'-CGGACTCGTCATACTCCTGCTTG-3'

Fragment amplifié: 1096 paires de bases.

Prostaglandine H synthase 1 (PGHS-1) ; N° accession genbank : S36271

Amorce sens: 5'-CTCATAGGGGAGACCATCAAG-3'

30 Amorce anti-sens: 5'-CCTTCTCTCCTACGAGCTCCT-3'

Fragment amplifié: 451 paires de bases.

15 hydroxyprostaglandine humaine (15PGDH); N°accession genbank: NM_000860

Amorce sens: 5'-TGCCAATGGATTGATAACACTCAT-3'

35 Amorce anti-sens: 5'-ACAGCAGTTTTTCATCTGGGATATG-3'

Fragment amplifié: 706 paires de bases.

Les réactions PCR sont réalisées selon le protocole TAKARA Taq™, TAKARA Shuzo Co., LTD. Biomedical Group, Seta 3-4-1, Otsu, Shiga, 520-2193, Japon. Les températures d'hybridation (THs) sont respectivement de 54°C (15-PGDH) et 57°C (Actine, GAPDH et PGHS-1) le nombre de cycles =35.

1 µl de chacun des échantillons d'ADN complémentaires est en réaction.

5 µl (2,5 µl + 2,5 µl) des couples d'amorces à 40 ng/µl sont en réaction.

10	4' à 95°C	1 cycle
	30" à 94°C	
	1' à THs°C	35 cycles
	1' à 72°C	
15	7' à 72°C	1 cycle

d- Lecture

20 1.1 Préparation d'un gel d'agarose.

Pesée de 0,65 g d'agar (Molecular biology certified agarose, Bio-Rad laboratories 2000 Alfred Nobel Dr., Hercules, CA 94547, USA).

Ajout de 50 ml de tampon 1X TAE, Amresco, Solon, OHIO 44139, USA.

25 L'agarose en suspension est portée à ébullition puis introduite dans une cuve contenant une goutte de bromure d'éthidium (25 µg), Amresco, Solon, OHIO 44139, USA.

Un "peigne" permettant le dépôt des échantillons est placé à une extrémité de la cuve.

Après 30 minutes de refroidissement (température de la pièce), 20 µl des résultats de PCRs sont introduits individuellement dans un puits du gel, de même que 10 µl d'un standard échelle de poids moléculaires (Amplisize™, molecular Ruler, 170-8200), Bio-Rad.

L'ensemble est soumis en immersion dans un large excès de tampon TAE 1X à un champ électrique de 100 volts pendant 45 minutes.

35 L'exposition du gel sous un éclairage ultra-violet permet d'observer par fluorescence, les résultats obtenus.

Les résultats de l'étude de l'expression de la 15PGDH sont montrés sur la figure 1

A. source de cDNA issue de mélanocytes de cheveux donneur 1

B. source de cDNA issue de mélanocytes de cheveux donneur 2

M. Echelle de marqueurs moléculaires en paires de bases (pb)

A1, B1: expression de la 15-PGDH (706 pb)

A2,B2: expression de l'actine (gène de référence), (1096 pb)

5

Les gels montrant l'expression de la PGHS-1 sont représentés sur la figure 2:

A. source de cDNA issue de mélanocytes de cheveux donneur 1

B. source de cDNA issue de mélanocytes de cheveux donneur 2

M. Echelle de marqueurs moléculaires en paires de bases (pb)

10

A1, B1: expression de la PGHS-1 (451 pb)

A2,B2: expression de l'actine (gène de référence), (1096 pb).

15

Exemple 2a: Mise en évidence de l'expression de l'ARNm de la 15PGDH dans les fibroblastes de papilles dermiques de cheveux en culture.

1. Dissection des follicules pileux.

20

Des follicules pileux provenant de lifting de donneurs volontaires sont disséqués selon la méthode décrite dans le brevet B.Bernard/O.Gaillard FR2736721A1 du 17/01/97; US5712169A du 28/01/98.

25

Les follicules isolés sont placés en immersion dans une boîte de pétri contenant 20 ml de milieu de culture 199 Gibco référence 31153-018, Life technologie, BP 96, Cergy Pontoise Cedex, supplémenté à 1% (v/v) d'une solution d'antibiotiques Gibco référence 15240-096.

A l'aide de deux aiguilles, référence NN-2516R, Terumo europe N.V. Leuven, Belgique montées chacune sur une seringue de 1ml, référence BS-01N, Terumo, 15 papilles dermiques sont extraites des bulbes folliculaires.

30

Ces 15 papilles sont introduites dans une boîte de pétri de 35 mm de diamètre contenant 2 ml de milieu 199 précédemment utilisé contenant 20 % de sérum de veau foetal Gibco, référence 10091-130. La boîte est ensuite placée dans un incubateur thermostaté à 37°C sous 5% de CO2.

35

Un premier passage est réalisé après 3 semaines d'incubation sans que le milieu n'ait été préalablement remplacé. Le milieu est éliminé, 1 ml de solution de trypsine Gibco référence 25050-022 est introduit dans la boîte de pétri, la boîte est replacée dans l'incubateur 4 minutes. Les cellules (fibroblastes de papilles) ainsi remises en suspension

dans la solution de trypsine (contrôle microscopique) sont introduites dans un tube de 15 ml, référence Falcon, 352097, Becton Dickinson, Chemin des sources, BP 37, Meylan 38241, contenant 10 ml de milieu 199 précédemment utilisé (contenant 20% de sérum de veau foetal).

- 5 Après centrifugation 5 min à 1500 tours par minute, le surnageant est éliminé et le culot cellulaire repris par 5 ml de milieu 199 précédemment utilisé (contenant ici 10% de sérum de veau foetal).

La suspension cellulaire est introduite dans une boîte de pétri de 35 mm de diamètre et replacée dans l'incubateur (37°C, 5% de CO₂).

- 10 Les passages suivant P2,P3,P4 sont réalisés selon le même principe. Ceux-ci sont effectués dès lors que les cellules ont atteint la confluence.

2. Extraction et purification des ARN messagers.

- 15 L'extraction des ARN messagers des fibroblastes de papilles dermiques (réalisée sur les passages P3 ou P4, boîte de 35 mm à confluence) est effectuée selon le protocole et avec les réactifs du kit QuickPrepr mRNA (Pharmacia Biotech, Bruxelles, Belgique).

Pour chaque échantillon (une culture cellulaire à confluence dans une boîte de 35 mm de diamètre) mis à l'étude, le protocole suivant sera appliqué.

- 20 Le surnageant de culture cellulaire est éliminé et remplacé par 800 µl de tampon de lyse, le lysat obtenu est récupéré et introduit dans un microtube en polypropylène de 1,5 ml (tube 1).

1 ml de suspension de microsphères Oligo(dT-18) cellulose est introduit dans un microtube de 1,5 ml (tube 2) et centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute. Le

- 25 surnageant est éliminé. Le contenu du tube 1 est alors introduit dans le tube 2, les microsphères sont remise en suspension dans le lysat par agitation douce du tube pendant 3 minutes.

Les ARNs polyA+ fixés sur les microsphères sont isolés des contaminants par des lavages. Le tube est centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute, le surnageant est

- 30 éliminé et remplacé par 1 ml de tampon de lavage (high salt buffer). Les microsphères sont remises en suspension comme précédemment et le tube est agité doucement pendant 1 minute. Le tube est centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute, le surnageant est à nouveau éliminé et remplacé par 1ml de low salt buffer.

Au total cinq lavages avec le low salt buffer suivis de trois lavages avec le high salt buffer

- 35 seront ainsi effectués.

Le contenu du troisième lavage (microsphères + tampon) est introduit sur une microcolonne contenant un filtre à la base (colonne microspin™) placée dans un microtube de 1,5 ml. L'ensemble est centrifugé à 14000 trs/min pendant 1 minute. La microcolonne est récupérée et placée dans un microtube de 1,5 ml. Les ARN messagers polyA+ sont alors élués par un volume final total de 0,4 ml de tampon d'éluion
5 préalablement porté à 65°C.

3. Précipitation des ARN messagers.

10 Dans le tube contenant l'éluat sont introduits 10 µl de solution de glycogène, 40 µl d'acétate de potassium 2,5M et 1 ml d'éthanol absolu à -20°C. Le tube est placé dans de la carboglace (-80°C). Après 1h00, le tube est centrifugé à 4°C à 17500 trs/min pendant 15 minutes. Le surnageant est précautionneusement éliminé (les ARNms forment un tout petit culot) et remplacé par 1ml d'éthanol 80% (éthanol/eau ; v/v) à -20°C. Le tube est
15 centrifugé 15 min à 17500 trs/min à 4°C et le surnageant complètement éliminé. Le culot est repris par 8 µl d'eau distillée stérile.

4. Synthèse des brins complémentaires d'ADN (ADNc)

20

Cette étape est réalisée par l'utilisation du kit First strand cDNA synthesis (Pharmacia Biotech, Bruxelles, Belgique).

Le tube contenant les ARNms sont placés à 65°C pendant 10 minutes puis dans la glace pendant 5 minutes, sont ensuite introduits :

25 5 µl d'une solution tamponnée contenant une suspension de transcriptase inverse.

1µl d'amorces OligodT(18) à 0,8 µg/ml.

1 µl de solution aqueuse de dithiothréitol titrant 200 nM.

Le tube est incubé à 37°C pendant 1h00. La réaction est bloquée en plaçant le tube dans la glace.

30

5. Choix des amorces, réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

1µl (d'une dilution au 1/10 ème dans de l'eau distillée stérile) d'ADNs complémentaires ainsi obtenus est soumis dans un milieu tamponné à une réaction de polymérisation en
35 chaîne (PCR), en présence de couples d'amorces spécifiques (titrant 40 ng/ml), de TAQ Polymérase et de nucléotides selon les données du fournisseur.

Les amorces spécifiques des séquences d'intérêts qui seront utilisées sont obtenues par synthèse à façon par Genset SA, rue Robert et Sonia Delaunay, Paris.

Le premier couples d'amorces s'hybridant sur la séquence codant pour une protéine
 5 ubiquitaire (la β actine). Le deuxième couple d'amorces s'hybridant sur la séquence
 codant pour la 15 hydroxyprostaglandine déshydrogénase.

β Actine humaine; N° accession genbank: NM_001101

10 AMORCE SENS: 5'-ATGGATGATGATATCGCCGCGCT-3'
 Amorce anti-sens: 5'-CGGACTCGTCATACTCCTGCTTG-3'
 Fragment amplifié: 1096 paires de bases.

15 hydroxyprostaglandine humaine (15PGDH); N°accession genbank: NM_000860

Amorce sens: 5'-TGCCAATGGATTGATAACACTCAT-3'
 15 Amorce anti-sens: 5'-ACAGCAGTTTTTCATCTGGGATATG-3'
 Fragment amplifié: 706 paires de bases.

La réaction PCR est réalisée selon une adaptation du protocole TAKARA Taq™, TAKARA Shuzo Co., LTD. Biomedical Group, Seta 3-4-1, Otsu, Shiga, 520-2193, Japon.

20 La température d'hybridation est de 54°C pour les couples d'amorces (β -actine ;PGFS, 15PGDH), le nombre de cycles =35.

*Une solution tamponnée de nucléotides est réalisée par mélange de 171 μ l d'eau distillée stérile, 24,5 μ l de tampon 10X du kit et 20 μ l de mélange de nucléotides (dNTP) du kit.

25

Sont introduits dans un microtube adapté à la PCR :

1 μ l (d'une dilution au 1/10) d'ADN complémentaire
 43 μ l du mélange de nucléotides en solution tamponnée *
 30 5 μ l (2,5 μ l + 2,5 μ l) des couples d'amorces à 40 ng/ μ l sont en réaction.
 50 μ l d'huile minérale.

Le tube est placé dans un appareil pour PCR et les cycles suivants sont programmés.

35

4' à 95°C

1 cycle

	30" à 94°C	
	1' à 54°C	35 cycles
	1' à 72°C	
5		
	7' à 72°C	1 cycle

6. Lecture

10 a. Préparation d'un gel d'agarose.

Pesée de 0,65 g d'agar (Molecular biology certified agarose, Bio-Rad laboratories 2000 Alfred Nobel Dr., Hercules, CA 94547, USA).

Ajout de 50 ml de tampon 1X TAE, Amresco, Solon, OHIO 44139, USA.

15 L'agarose en suspension est porté à ébullition puis introduit dans une cuve contenant une goutte de bromure d'éthyidium (25 µg), Amresco, Solon, OHIO 44139, USA.

Un "peigne" permettant le dépôt des échantillons est placé à une extrémité de la cuve.

Après 30 minutes de refroidissement (température de la pièce), 20 µl des résultats de PCRs sont introduits individuellement dans un puits du gel, de même que 10 µl d'un

20 mélange de standards de poids moléculaires (Amplisize™, molecular Ruler, 170-8200, Bio-Rad laboratories 2000 Alfred Nobel Dr., Hercules, CA 94547, USA)..

L'ensemble est soumis en immersion dans un large excès de tampon TAE 1X à un champ électrique de 100 volts pendant 45 minutes.

25 L'exposition du gel sous un éclairage ultra-violet permet d'observer par fluorescence, les résultats obtenus.

Poids des amplimères attendus.

Actine = 1096 paires de bases ; 15-PGDH = 706 paires de bases ; PGFS = 1061 paires de bases.

30 Les échantillons 1,2,3 proviennent de cultures différentes de fibroblastes de papilles dermiques de cheveux humains.

Recherche de l'expression de la 15 hydroxyprostaglandine déshydrogénase.

35 On constate que la 15-PGDH est exprimée dans les différents échantillons, avec une bande de PM caractéristique à 706 pb

Exemple 3 a**Clonage à partir de fibroblastes de papilles dermiques**

5 Ont été réalisées, à partir de culture de fibroblastes de papilles dermiques de cheveux tel que décrit dans l'exemple 1 l'extraction, la purification des ARN messagers poly-A+ puis la synthèse d'ADN complémentaire (ADNc).

Des couples d'amorces (synthétisé par Genset) auxquels ont été ajoutés des séquences codant pour des sites de restrictions ont été choisis pour la 15-PGDH (n° d'accèsion Genbank = NM_000860)

10 **a) Amorces pour la 15-PGDH**

5'-GGG GAT CCA TGC ACG TGA ACG GCA AAG TG-3' ; Amorce sens site BamH1 (en gras)

15 **5'-TCT CGA GAG CTG TTC ATT GGG T-3'** ; Amorce anti-sens site Xho1 (en gras)

b) Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

20 Le protocole de PCR appliqué pour le clonage de la 15-PGDH reprend dans les grandes lignes celui décrits précédemment à la différence près ci-dessous :

25 La Taq Polymérase utilisée selon les données du fabricant (Pfu Turbo[®] DNA Polymerase), Stratagene cloning systems, 11011 North Torrey Pines Road , La Jolla, CA 92037.

Température d'hybridation 59°C, temps d'élongation 2 min, 25 cycles au total pour la 15-PGDH, amplimère attendu = 815 pb.

30 c) Les produits de PCR sont digérés par les enzymes de restrictions (BamH1 ; Xho1 pour la 15-PGDH) selon les données du fabricant (Amersham Pharmacia biotech, 12 avenue des Tropiques, ZA Courtaboeuf, 91944 Les Ulis) puis mis à migrer individuellement sur un gel d'agarose à 1,3 % (voir exemple 1 ; 6. Lecture)

35 d) Découpe des bandes correspondantes aux amplimères attendus (voir ac) à l'aide d'un scalpel (après repérage sous ultra-violets) et purification de ces découpes selon

les recommandations du fabricant du kit Wizard^r PCR Preps DNA Purification system (Promega Corporation, 2800 Woods Hollow Road, Madison, WI 53711-5399).

e)

5 15-PGDH

Ligation dans un vecteur pGEX 4T3 (Amersham Pharmacia biotech, 12 avenue des Tropiques, ZA Courtaboeuf, 91944 Les Ulis) préalablement digéré (BamH1 / Xho1) et purifié, suivant les indications du fabricant du kit Fast-LinkTM DNA ligation kit, Epicentre, 1202 Ann Street, WI 53713.

10

f) Transformations.

Des bactéries compétentes de type BL21DE3plys seront utilisées pour la transformation avec la construction (pGEX4T3/15-PGDH). Cette souche est commercialisée par la société Stratagene. Les transformations sont réalisées selon un protocole classiquement appliqué tel que décrit par exemple dans le kit Fast-LinkTM DNA ligation précédemment utilisé. Les bactéries infectées (clones) sont sélectionnées (colonies blanches) après dépôt et culture 24h00 à 37°C d'une fraction de ces produits de transformations sur LB-Agar medium coulée en boîte de pétri (L-2897, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) contenant 100 µg/ml d'ampicilline.

20

g) Production de la 15-PGDH.

Une colonie provenant de la boîte de pétri « transformation 15-PGDH » est prélevée et introduite dans 250 ml de milieu LB (L-3022, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) contenant 100 µg/ml d'ampicilline, le flacon est incubé sous agitation 16h00 à 37°C.

25

Après 16h00, chacun des flacons est introduit dans un erlen contenant 2,5 L de milieu LB contenant 100 µg/ml d'ampicilline. Ces deux erlens sont incubés sous agitation à 37°C pendant 3h00 à 4h00 (jusqu'à ce que la densité optique mesurée à 630 nm soit comprise entre 0,6-0,9).

30

Ajout d'isopropyl β-D thiogalactopyranoside (IPTG), (I6758, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) tel que la concentration finale titre 0,1 mM.

35

Les erlens sont incubés 24h00 supplémentaires sous agitation à température ambiante (20-25°C).

Les cultures ainsi obtenues sont centrifugées (par fraction de 250 ml) à 5000 trs/min pendant 7 minutes, les culots sont repris avec 3 ml de tampon phosphate 10 mM pH = 7,00 (4°C) contenant un mélange d'inhibiteurs de protéases (protease inhibitor cocktail set I 539131, Calbiochem-Novabiochem Corporation, 10394 Pacific center Court, San Diego, CA 92121). Les suspensions bactériennes (regroupées en fractions de 40 ml dans un tube en polypropylène) sont bloquées dans la glace et soumis aux ultrasons (Vibra cell 20 kHz, 72434, Bioblock scientifique, Parc d'innovation, BP111, 67403 Illkirch) la sonde étant plongée dans chaque tube 15 secondes (6 chocs de 15 secondes par tube). Chaque tube est centrifugé à 4°C 16000 trs/minutes pendant 1h00 .

h) Purification de la 15-PGDH.

Les surnageants sont récupérés et introduits dans un tube polypropylène contenant 1 ml de Gluthatione-Sepharose^r 4B (40 ml de surnageant pour 1 ml de Gluthatione-Sepharose^r 4B) préalablement lavée selon les recommandations du fabricant (Amersham Pharmacia Biotech, 12 avenue des Tropiques, ZA Courtaboeuf, 91944 Les Ulis).

Les tubes sont placés verticalement sur un agitateur rotatif, rotation 10 tours par minutes pendant 1h00 à la température de la pièce (20-25°C), les.

Les tubes sont centrifugés 1000 trs/min pendant 3 minutes, le surnageant est éliminé. Sont introduits dans chacun des tubes 40 ml d'un tampon phosphate 10 mM pH = 7,00. Après agitation douce (retournement) les tubes sont à nouveau centrifugés 3 minutes à 1000 trs/min.

L'opération est réalisée 5 fois. Un sixième lavage est réalisé avec 40 ml de tampon phosphate salin pH = 7,2 (PBS, Bio-Merieux S , 69280 Marcy-l'Etoile). Après centrifugation le surnageant est à nouveau éliminé.

i) Elution de la 15-PGDH

Une suspension de *thrombin Protease* est reconstituée à 1 unité/μl dans du PBS selon les recommandations du fabricant (Amersham Pharmacia Biotech, 12 avenue des Tropiques, ZA Courtaboeuf, 91944 Les Ulis).

Sont introduits dans chaque tube contenant 1 ml de Gluthatione-Sepharose^r 4B, 950 μl de PBS et 50 μl de suspension de thrombine reconstituée. Ceux-ci sont agités en

position légèrement inclinée 16h00 à 250 trs/min. Après 16h00 les tubes sont centrifugés à 3000 trs/min pendant 5min, les surnageants sont recueillis.

Une évaluation de la quantité de protéine est effectuée en suivant la procédure de dosage Bio-Rad DC Protein Assay (Bio-Rad Laboratories, 2000 Alfred Nobel Dr, Hercules, CA 94547).

Ainsi pour la 15-PGDH on obtient entre 0,2 et 5 mg de protéine par ml, 1 mg /ml le plus souvent.

Les suspensions protéiques ainsi obtenues sont diluées respectivement dans du PBS additionné de 10% de glycérol et du PBS telle que les concentrations protéiques finales titrent 0,2 mg /ml pour la 15-PGDH La suspension est bloquée à -80°C jusqu'à utilisation.

Des analyses électrophorétiques (SDS-Page) réalisées dans des conditions standards démontrent la qualité des résultats ainsi obtenus.

Exemple 4a: Evaluation de l'effet de molécules sur ces enzymes et caractérisation de certaine famille molécules comme inhibiteurs de la 15 PGDH.

a) Test 15-PGDH.

L'enzyme obtenue est à la concentration de 0,3 mg/ml et bloquée à -80°C . Cette suspension est décongelée et stockée dans la glace.

Préparation d'un tampon Tris 100 mM pH = 7,4 contenant 0,1 mM de dithiothreitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de β -NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 50 μM de Prostaglandine E₂ (P4172, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,965 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,035 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (augmentation de la densité optique à 340 nm).

La vitesse maximale de réaction est relevée.

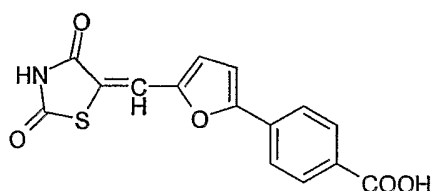
Les valeurs essais (molécules) sont comparées à la valeur témoin (sans molécule), les résultats sont exprimés en % de la valeur témoin.

Les résultats obtenus pour les molécules A et B sont les suivants:

à 50 μ M	% Inhibition 15-PGDH
Molécule A	43
Molécule B	57

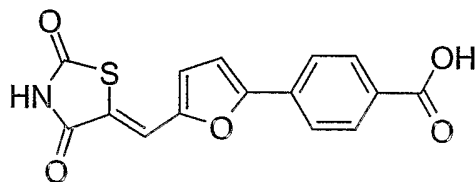
EXEMPLE I: exemples de composés hétérocycliques phényl-furannes, phényl-
5 thiophènes et phényl-pyrroles de formule (I) utilisables dans l'invention:

Composé 1 : acide 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque



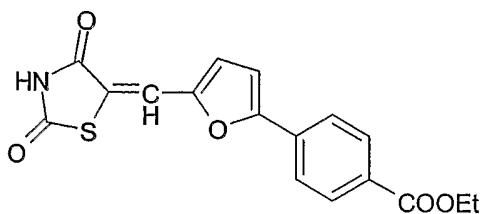
10

et plus spécialement le composé 1a :



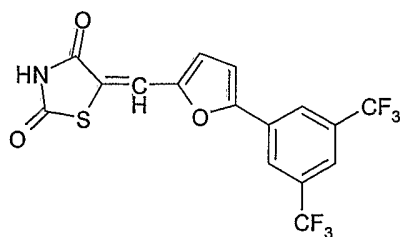
Composé 2 : 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoate d'éthyle

15

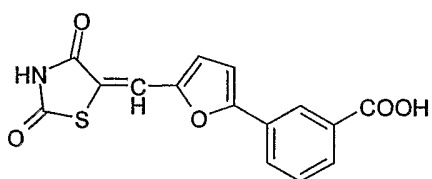


Composé 3 : 5-{5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furyl}-méthylène-1,3-thiazolidine-
2,4-dione

20

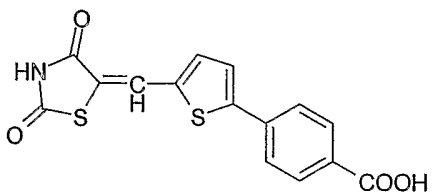


Composé 4 : acide 3-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque



5

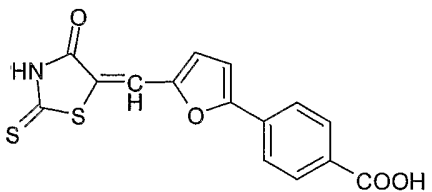
Composé 5 : acide 4-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-thiophyl}benzoïque



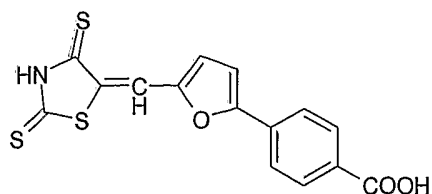
10

Composé 6 : acide 4-[(2-sulfo-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

15

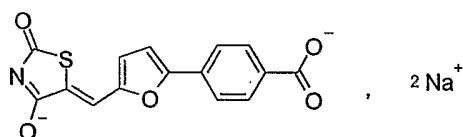


Composé 7 : acide 4-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque



Composé 8 : disel de sodium de l'acide 4-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl benzoïque (isomère Z) :

5

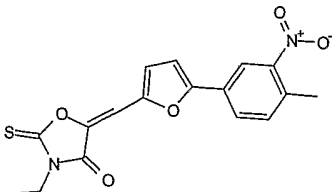
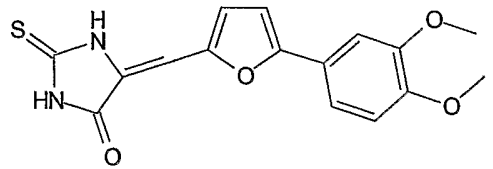
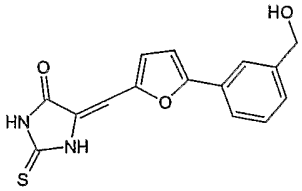
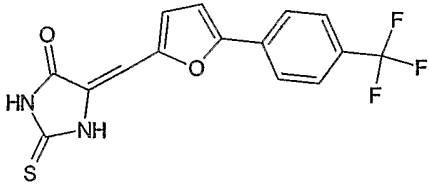
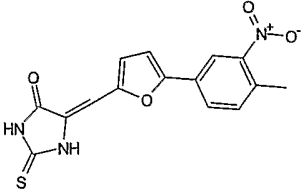


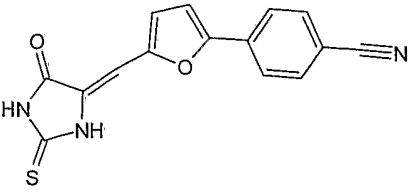
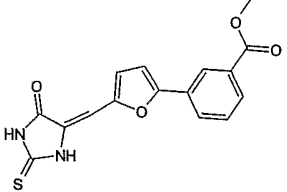
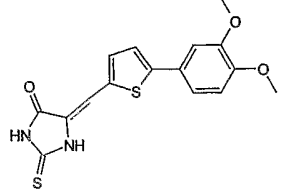
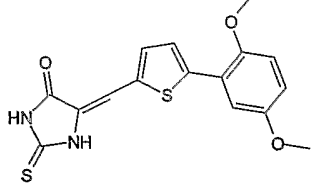
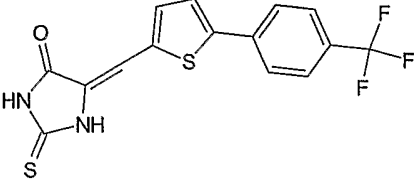
Avantageusement le composé de formule (I) est le disel de sodium de l'acide 4-[(2,4-disulfo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl benzoïque, et en particulier l'isomère sous forme Z.

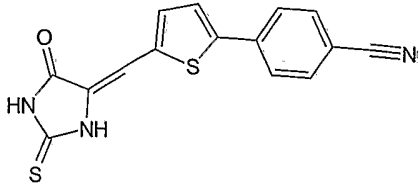
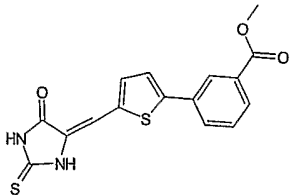
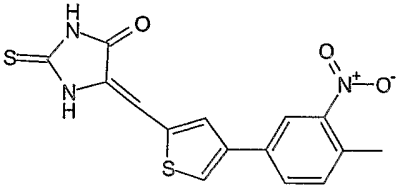
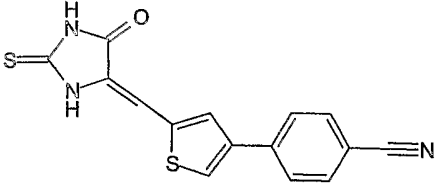
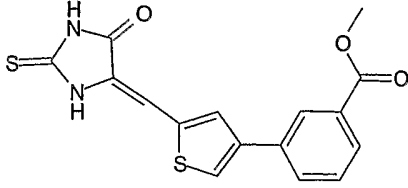
10

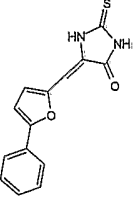
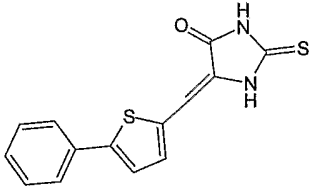
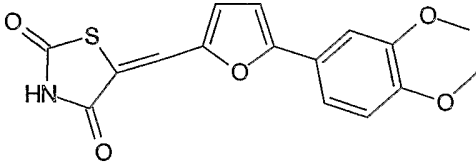
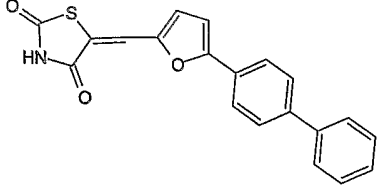
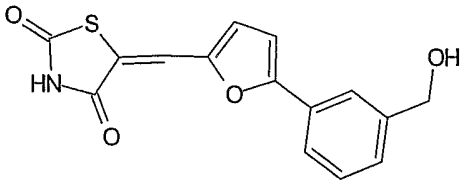
Comme autres composés de formule (I) utilisables dans l'invention, on peut encore citer :

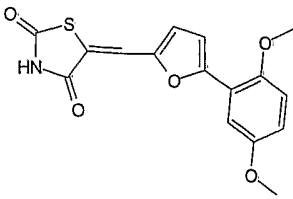
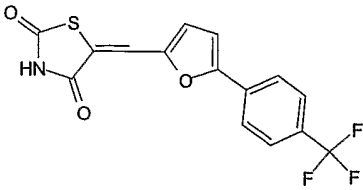
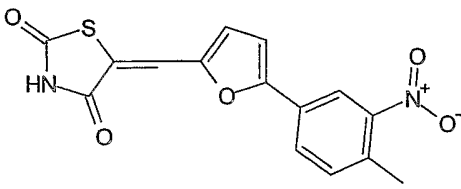
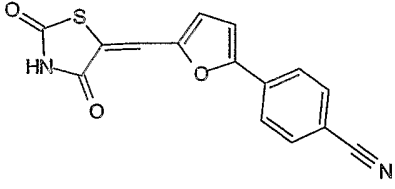
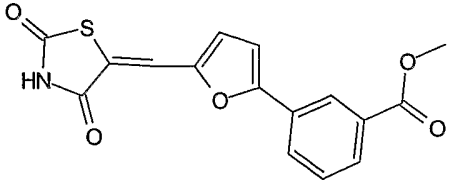
<u>Structure hétérocyclique D</u>	Aspect	Pureté LC *	MS **	Nom
<p>Composé D1</p>	poudre rousse	93	M+H M+Na	5-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-3-ethyl-2-thioxo-oxazolidin-4-one
<p>Composé D2</p>	poudre rouge	100	M+Na	5-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-3-ethyl-2-thioxo-oxazolidin-4-one

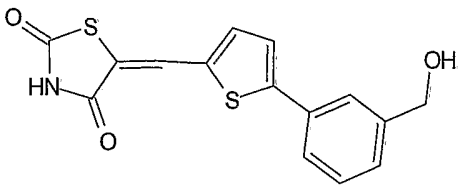
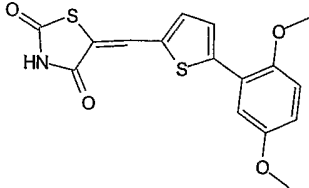
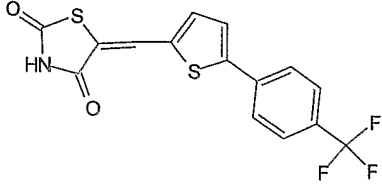
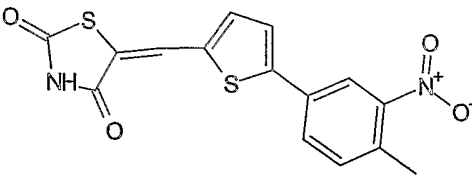
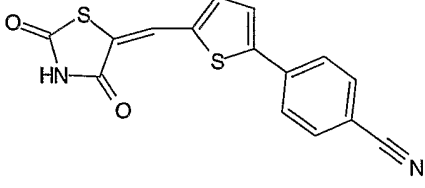
 <p>Composé D3</p>	poudre rouge	100	M-H M+Na	3-Ethyl-5-[5-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxo-oxazolidin-4-one
<p>Structure hétérocyclique E</p>	Aspect	Pureté LC	MS	Nom
 <p>Composé E1</p>	poudre rouge	91	M+H M+Na M-H	5-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E2</p>	gomme rouge	100	M+H M-H	5-[5-(3-Hydroxymethylphenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E3</p>	solide orange	100	M-H	2-Thioxo-5-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethylene]-imidazolidin-4-one
 <p>Composé E4</p>	poudre rouge	73	M-H	5-[5-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-furan-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one

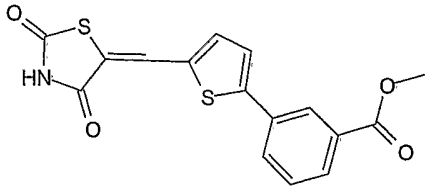
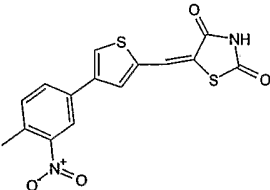
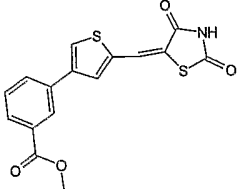
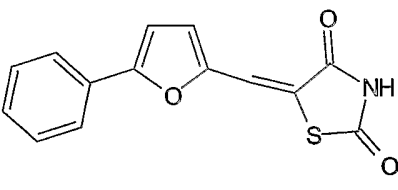
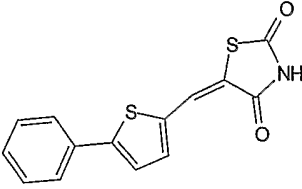
 <p>Composé E5</p>	poudre marron	93	M-H	4-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene-methyl)-furan-2-yl]-benzonitrile
 <p>Composé E6</p>	poudre orange	89	M+H M+Na M-H	3-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene-methyl)-furan-2-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé E7</p>	poudre marron	100	M-H	5-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E8</p>	poudre bordeaux	65	M-H	5-[5-(2,5-Dimethoxyphenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E9</p>	poudre orange	90	M-H	2-Thioxo-5-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-imidazolidin-4-one

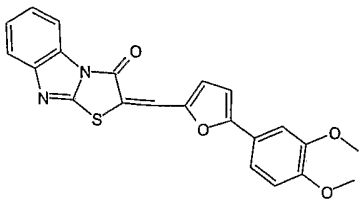
 <p>Composé E10</p>	poudre noire	66	M-H	4-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene)methyl)-thiophen-2-yl]-benzonitrile
 <p>Composé E11</p>	poudre marron	90	M-H	3-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene)methyl)-thiophen-2-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé E12</p>	poudre orange	64	M-H	5-[4-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E13</p>	poudre jaune	53	M-H	4-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene)methyl)-thiophen-3-yl]-benzonitrile
 <p>Composé E14</p>	poudre jaune	91	M-H	3-[5-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene)methyl)-thiophen-3-yl]-benzoic acid methyl ester

 <p>Composé E15</p>	gomme rouge	100	M-H	5-(5-Phenyl-furan-2-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one
 <p>Composé E16</p>	solide orange	81	M-H	5-(5-Phenyl-thiophen-2-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one
Structure hétérocyclique F	Aspect	Pureté LC	MS	Nom
 <p>Composé F1</p>	poudre orange	90	M-H	5-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F2</p>	poudre jaune	88	M-H	5-(5-Biphenyl-4-yl-furan-2-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F3</p>	poudre jaune	91	M-H	5-[5-(3-Hydroxymethylphenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione

 <p>Composé F4</p>	coton orange	100,00	M-H	5-[5-(2,5-Dimethoxyphenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F5</p>	poudre jaune	100	M-H	5-[5-(4-Trifluoromethylphenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F6</p>	poudre jaune	69	M+Na M-H	5-[5-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-furan-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F7</p>	gomme marron	100	M-H	4-[5-(2,4-Dioxo-5-ylidenemethyl)-furan-2-yl]-benzonitrile
 <p>Composé F8</p>	poudre jaune	61	M-H	3-[5-(2,4-Dioxo-5-ylidenemethyl)-furan-2-yl]-benzoic acid methyl ester

 <p>Composé F9</p>	poudre orange	93	M-H	5-[5-(3-Hydroxymethylphenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F10</p>	poudre orange	59	M-H	5-[5-(2,5-Dimethoxyphenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F11</p>	solide rouge	100	M-H	5-[5-(4-Trifluoromethylphenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F12</p>	poudre rousse	56	M-H	5-[5-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F13</p>	poudre rouge	41	M-H	4-[5-(2,4-Dioxo-5-ylidenemethyl)-thiophen-2-yl]-benzonitrile

 <p>Composé F14</p>	poudre rouge	54	M-H	3-[5-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-thiophen-2-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé F15</p>	gomme orange	50	M-H	5-[4-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-thiophen-2-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F16</p>	poudre jaune	59	M-H	3-[5-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-thiophen-3-yl]-benzoic acid methyl ester
 <p>Composé F17</p>	paillettes jaunes	71	M-H	5-(5-Phenyl-furan-2-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
 <p>Composé F18</p>	poudre jaune	84	M-H	5-(5-Phenyl-thiophen-2-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

Structure hétérocyclique G	Aspect	Pureté LC	MS	Nom
 <p>Composé G1</p>	poudre orange	62	M+H	2-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-furan-2-ylmethylene]-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-3-one

* LC : Chromatographie en phase liquide.

** MS : Spectrométrie de masse.

5

Les composés selon l'invention peuvent être synthétisés selon le procédé décrit ci-après.

Mode opératoire général de synthèse des composés de structure D, E, F ou G :

- 10 Ces structures hétérocycliques correspondent respectivement au 3-éthyl-2-thioxo-4-oxazolidinone (numéro CAS : 10574-66-0, masse molaire : 145, structure D), au 2-thiohydantoin (numéro CAS : 503-87-7, masse molaire : 116, structure E), au 2,4-thiazolidinedione (numéro CAS : 2295-31-0, masse molaire : 117, structure F), au thiazolo(2,3-b)benzimidazole-3(2H)-one (numéro CAS : 3042-01-1, masse molaire : 190, structure G).
- 15

Dans un tube réactionnel en Pyrex® du système de synthèse, sous irradiation micro-ondes Discover de la société STEM, sont introduits 100mg d'aldéhyde, 1 équivalent d'hétérocycle de structure D, E, F ou G, de 20µL de pipéridine puis 1,5mL d'éthanol absolu.

20

Le tube est équipé d'un barreau aimanté puis fermé par un bouchon à sertir.

Le milieu réactionnel est ensuite irradié dans l'appareil Discover selon les paramètres suivants :

- Puissance restituée : 250W
- 25 -Température de consigne : 150°C
- Temps d'irradiation : 2 minutes
- Temps maximum pour atteindre la consigne : 4 minutes.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur fritté, le solide est lavé par une quantité minimum d'éthanol absolu puis séché sous vide.

Rendement : 40-100%

- 5 Les échantillons sont analysés par LC-UV-MS selon les conditions suivantes :
 Gradient : acétonitrile 10 – eau 90 à acétonitrile 90 – eau 10 en 8 minutes
 Colonne : X-terra _ MS C18 3.5µm 3 * 50 mm
 Débit : 0.5mL/min
 UV : barrette de diodes 290nm-450nm
- 10 MS : Electrospray à ionisation à pression atmosphérique positive et négative.

A titre d'exemple, on donne ci-après le schéma réactionnel des composés 1, 3, 4 et 8.

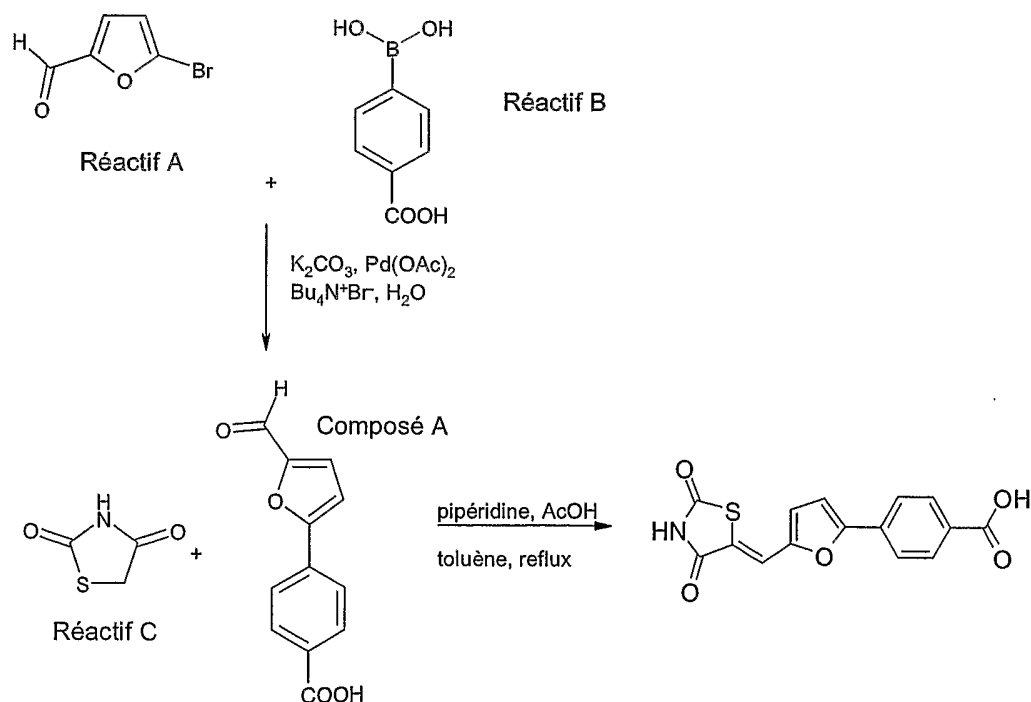
EXEMPLE I-1 : Composé 1

15

Préparation de l'acide 4-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

Schéma réactionnel

20



Mode Opérateur

Etape 1

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système réfrigérant, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 1,99 g (6,16 mmol) de bromure de tétrabutylamonium dans 100 ml d'eau, puis on introduit 1,12 g (6,7 mmol) d'acide 4-carboxyphénylboronique (réactif B), 1,08 g (6,16 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde (réactif A), 30 mg (2 mol %) d'acétate de palladium et 2,12 g (15,4 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante (20-25°C) pendant 12 heures. Le mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 fois avec 50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH-1-2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 35%. Le solide beige-jaune formé (composé A) est filtré puis rincé avec de l'eau (3 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 1,2 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel est de 90%.

Etape 2

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,38 g (3,25 mmol) de thiazolidin-2,4-dione dans 20 ml de toluène, puis on introduit 0,7 g (3,25 mmol) de solide beige-jaune précédemment formé (composé A). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Il se forme un solide jaune qui est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml). Le produit est alors séché sous vide en présence de 0,85 g pentoxyde de phosphore. Le rendement brut réactionnel est de 78%.

Analyse

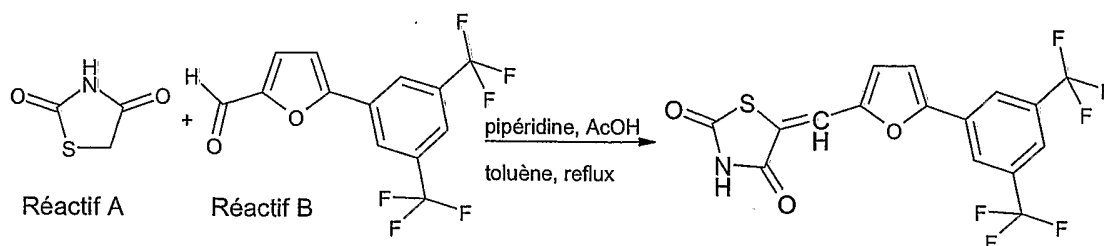
Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

EXEMPLE I-2 : Composé 3

Préparation du 5-({5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furyl}-méthylène-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Schéma réactionnel

110



Mode Opérateur

- 5 Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,38 g, (3,25 mmol) de thiazolidin-2,4-dione (réactif A) dans 20 ml de toluène, puis on introduit 1 g (3,25 mmol) de 5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-2-furaldéhyde (réactif B). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique (AcOH) et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux
- 10 pendant 5 heures. Un solide jaune s'est formé lors de la réaction. Il est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml) et séché sous vide en présence de 0,86 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel est de 65%.

Analyse

- 15 - *Spectrométrie de Masse* : L'ion quasi-moléculaire (M-H)⁻ de la molécule attendue, C₁₆H₇F₆NO₃S, est principalement détecté.
- *Résonance Magnétique Nucléaire* : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

20

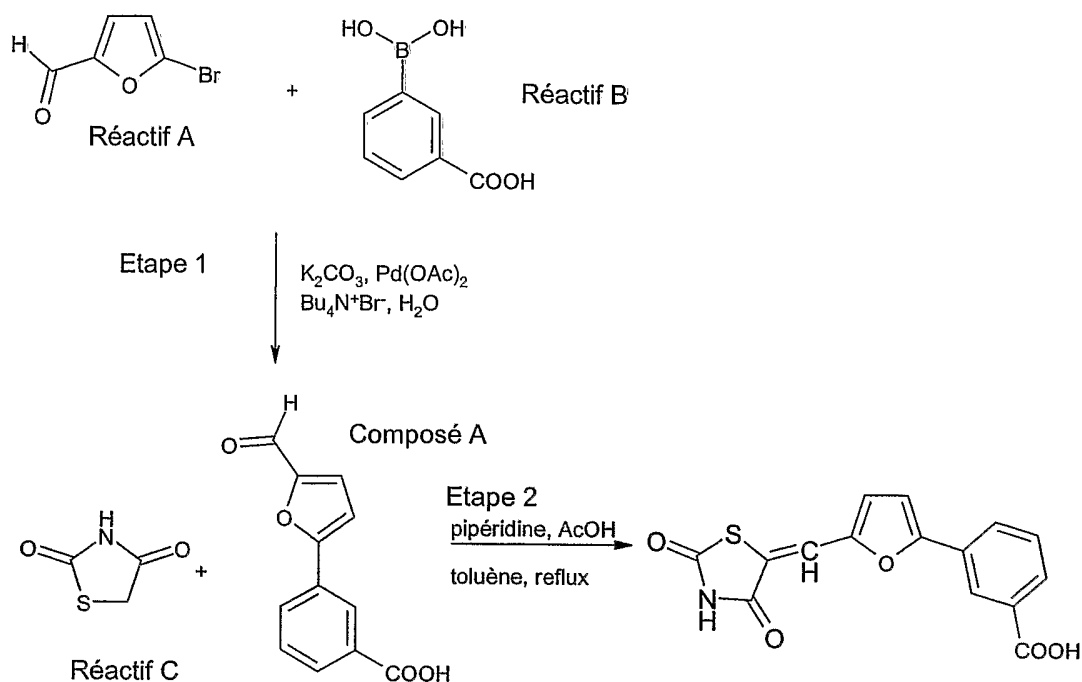
EXEMPLE I-3 : Composé 4

Préparation de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

Schéma réactionnel

25

111



Mode Opératoire

Etape 1

- 5 Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système réfrigérant, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 1,99 g (6,16 mmol) de bromure de tétrabutylamonium dans 100 ml d'eau, puis on introduit 1,12 g (6,7 mmol) d'acide 3-carboxyphénylboronique (réactif B), 1,08 g (6,16 mmol) de 5-bromo-2-furaldéhyde (réactif A), 30 mg (2 mol %) d'acétate de palladium et 2,12 g (15,4 mmol) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est
- 10 laissé à température ambiante (20-25°C) pendant 12 heures. Le mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle (3 fois avec 50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH-1-2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique : 35%. Le solide beige-rosé formé (composé A) est filtré puis rincé avec de l'eau (3 fois avec 20 ml) et séché sous vide en
- 15 présence de 1,1 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement réactionnel obtenu est de 82%.

Etape 2

- Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un système "Dean-Stark", d'un thermomètre, ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,542 g (4,62 mmol) de thiazolidin-2,4-dione dans 20 ml de toluène, puis on introduit 1 g (4,62 mmol) du solide beige-rosé précédemment formé (composé A). On additionne ensuite 0,15 ml d'acide acétique (AcOH) et 0,15 ml de pipéridine puis le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. On

observe la formation d'un solide jaune qui est filtré puis rincé avec du toluène (2 fois avec 20 ml). Le solide est ensuite dispersé dans 100 ml d'eau. On ajoute alors une solution aqueuse de soude 2N jusqu'à dissolution totale du produit puis on acidifie jusqu'à un pH de 1-2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le solide marron formé est
 5 filtré puis lavé avec de l'eau (2 fois avec 50 ml) et séché sous vide en présence de 0,86 g de pentoxyde de phosphore. Le rendement est de 63%.

Analyse

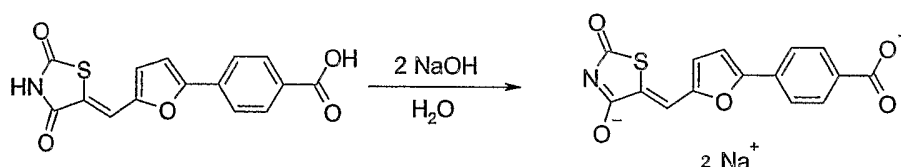
Résonance Magnétique Nucléaire : Le spectre obtenu est en accord avec la structure
 10 proposée.

EXEMPLE I-4 : Composé 8

Préparation du disel de sodium de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque

15

Schéma réactionnel



20

Mode Opératoire

15 g de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque sont dissous dans 500mL d'une solution aqueuse de soude (2 équivalents). Cette solution est lavée avec 2 fois 50 mL de dichlorométhane puis concentrée partiellement. Cette solution
 25 est alors coulée sur de l'acétone. 11 g d'un précipité jaune-orange correspondant au disel de sodium de l'acide 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidène)méthyl]-2-furyl}benzoïque, sous forme Z sont ainsi obtenus.

Analyse

30 *Résonance Magnétique Nucléaire* : Le spectre obtenu est en accord avec la structure proposée.

EXEMPLE I-5 : Mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de formule (I).

1°) Test sur 15-PGDH

5 L'essai est réalisé comme décrit dans l'exemple 4a

Les valeurs essais (contenant les composés (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50 % de l'activité enzymatique de 15-PGDH, notée IC₅₀ dh.

10

2°) Test sur PGFS.

L'enzyme PGF synthase est obtenue comme décrit dans le document FR-A-02/05067, à la concentration de 0,5 mg/ml, en suspension dans un milieu approprié, et bloquée à – 80°C. Pour les besoins du test, cette suspension est décongelée et stockée dans la

15

Par ailleurs, on prépare dans un flacon brun (abri de la lumière) un tampon Tris 100, mM, pH = 6,5 contenant 20 µM de 9,10 phénanthrène quinone* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) et 100 µM de β-NADPH

20

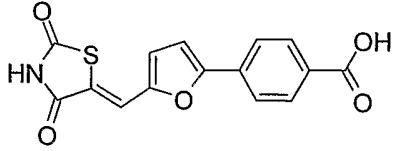
* Une solution mère titrant 1 mM est préparée dans de l'éthanol absolu, portée à 40°C ; le flacon est placé dans une cuve à ultrason pour faciliter la solubilisation du produit.

25 Dans la cuve d'un spectrophotomètre (Perkin-Elmer, Lambda 2) thermostaté à 37°C, dont la longueur d'onde de mesure est réglée à 340 nm sont introduits 0,950 ml de ce tampon (préalablement porté à 37°C). 0,05 ml de suspension enzymatique à 37°C sont introduits dans la cuve concomitamment à l'enregistrement (correspondant à une baisse de la densité optique à 340 nm). La vitesse maximale de réaction est relevée.

30

Les valeurs essais (contenant le composé (I)) sont comparées à la valeur témoin (sans composé (I)), les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe l'activité enzymatique de PGFS de 50%, notée IC₅₀fs.

35

composé	structure	Inhibition de 15-PGDH IC ₅₀ dh(μM)	Inhibition de PGFS IC ₅₀ fs(μM)
1		0,3	4

Il ressort de ce tableau que le rapport IC₅₀fs/IC₅₀dh du composé 1 est supérieur à 13. Le composé 1 a donc bien une activité inhibitrice vis-à-vis de 15-PGDH et en particulier sélective par rapport à PGFS.

5

EXEMPLE I-6 : Mise en évidence de l'efficacité d'inhibition de 15PGDH spécifique sur un modèle cellulaire.

La présente étude vise à évaluer les composés de l'exemple I dans un modèle cellulaire. Cette étude permet de connaître la pénétration de l'actif dans le cytosol ainsi que son efficacité en tant qu'inhibiteur sélectif de 15-PGDH, dans des conditions expérimentales plus complexes qu'un simple milieu réactionnel.

Matériel et Méthodes

J-2. Culture de U937 (CRL-1593 American Type Cells Collection) en milieu RPMI 1640 + 10 % de sérum de veau fœtal + 2 mM de L-glutamine + des antibiotiques, à 37°C sous 5% de CO₂.

J-1. Préparation d'une suspension de U937 (1.10⁶ cellules / mL) dans le milieu RPMI 1640 + 10% de sérum de veau fœtal + 2 mM de glutamine + des antibiotiques + 10 nM de PMA (phorbol 12 myristate 13 acétate) ; introduction de 200 μL par puits de tests de cette suspension dans une boîte de 96 puits (3 puits par molécule et par concentration à tester + des témoins correspondants) ; incubation 36h00 à 37°C sous 5% de CO₂.

J0. Elimination des surnageants (les cellules ont adhéré au fond des puits : contrôle microscopique), et introduction dans chaque puits de 100 μl de RPMI 1640 + 2 mM de L-glutamine + 10 ng de LipoPolySaccharide (LPS) (sauf témoin absolu) + la molécule à tester à la concentration désirée (ici 5 et 25 μM).

Incubation 6h00 à 37°C sous 5% de CO₂.

Les solutions mères de molécules à tester sont à 25 mM dans le DiMéthylSulfOxide.

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

5 **EXEMPLE I-9 : Lotion capillaire**

	- Composé 1	1	g
	- Alcool éthylique	40,00	g
	- NaOH	qsp (*)	
10	- Eau	qsp 100,00	g

(*) quantité suffisante pour neutraliser la fonction acide portée par noyau phényle (R₁)

15 On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif.

EXEMPLE I-10 : Lotion capillaire

	- Composé 8	1	g
20	- Alcool éthylique	40,00	g
	- Propylène glycol	30,00	g
	- Eau	qsp 100,00	g

25 **EXEMPLE I-11 : Mascara cire/eau**

	- Cire d'abeilles	6,00%
	- Cire de paraffine	13,00%
	- Huile de jojoba hydrogénée	2,00%
30	- Polymère filmogène hydrosoluble	3,00%
	- Stéarate de triéthanolamine	8,00%
	- Composé 5	1,00%
	- Pigment noir	5,00%
	- Conservateur	qs
35	- Eau	qsp 100,00 %

Ce mascara s'applique sur les cils comme un mascara classique avec une brosse à mascara.

EXEMPLE I-12 : Lotion capillaire

5			
	- Composé 8	0,10 g	
	- Latanoprost	0,10 g	
	- Propylène glycol	30,00g	
	- Alcool éthylique	40,00g	
10	- Eau	qsp 100,00	g

EXEMPLE I-13 : Lotion capillaire

	- Composé 8	1	%
	- Alcool éthylique	49,5	%
15	- Eau	qsp 100	%

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application, en massant légèrement le cuir chevelu pour faire pénétrer l'actif. La chevelure est ensuite séchée à l'air libre.

20

Exemple 5a: Effet d'une sélection d'inhibiteurs de 15-PGDH sur une lignée de mélanocytes MeWo (protection de PGF_{2α}).

25 **Méthodologie**

J=0

- Une ampoule de mélanocytes Mewo (American type cell collection, HTB-65) est amplifiée (flasque de 75 cm², Costar) dans le milieu DMEM (Gibco) + 10 % de sérum de veau foetal + 2 mM de L-glutamine + 1% d'antibiotiques (Gibco). Après confluence, ces

30 cellules (48h00 à 72h00) sont remises en suspension dans ce même milieu de culture, après action de trypsine (selon une procédure classiquement mise en œuvre en culture cellulaire) à raison de 600 000 cellules par ml.

- Sont introduits 200 µl de cette suspension dans n fois 6 puits (n étant le nombre total d'essais soit x molécules à 2 concentrations) d'une boîte 96 puits (Costar). La boîte est

35 placée dans un incubateur à 37°C sous 5% de CO₂.

J=1

- Préparation dans le DMSO des solutions mères 1000X des actifs à évaluer (soit 5 et 25 mM).
- Elimination des surnageants des cultures réalisées précédemment (boîte 96 puits), et rinçage avec 100 µl / puits de milieu DMEM + ajouts (voir description précédente)
- 5 préchauffé à 37°C.
- Introduction de 100 µl / puits de milieu DMEM (+ ajouts) contenant 0,1 µl de DMSO (témoin) ou 0,1 µl de la solution mère de l'actif à évaluer (6 puits sont en essais par molécule et par concentration).
- Pratiquement 1 ml de solution est préparé pour chacun des actifs (et par concentration) à
- 10 tester donc 1 ml de milieu + 1 µl de DMSO (témoin) ou de solution mère 1000X .
- La boîte est à nouveau placée dans un incubateur à 37°C sous 5% de CO₂ pendant 4h00 puis un dosage de PGF_{2α} est réalisé sur 50 µl de chacun des surnageants (des différents essais) à l'aide d'un kit immunoenzymatique (selon les recommandations du fabricant (PGF_{2α}, EIA kit, ref.516011, Cayman).

15

Résultats (en % de la quantité PGF_{2α} mesuré dans les conditions témoins)

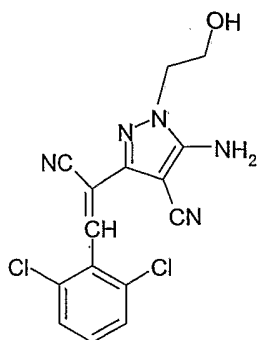
Molécules	5 µM	25 µM
PhCL28A	+ 43%	+ 147%
Composé 1a de l'exemple I	+ 67%	+ 51%
Composé 8 de l'exemple I	+ 78%	+ 64%

- Ces résultats montrent que la sélection d'inhibiteurs de 15-PGDH conduit, par rapport aux conditions témoin à la préservation de PGF_{2α}.
- 20 Ces actifs ont donc un intérêt dans la pigmentation dans la mesure où les prostaglandines sont décrites pour leur action sur la mélanogénèse.

EXEMPLE II:

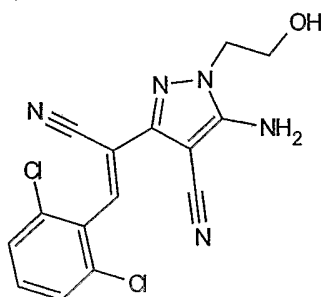
- Comme exemples de composés pyrazoliques utilisables dans l'invention on peut citer les
- 25 composés suivants :

Composé 1



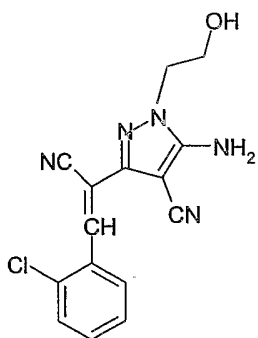
et plus spécialement le composé 1a (cycle en position Z de la double liaison)

Composé 1a



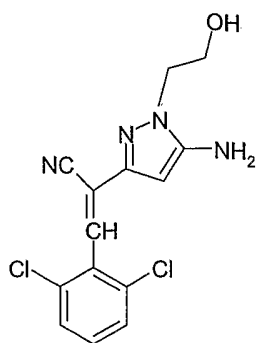
Composé 2

5

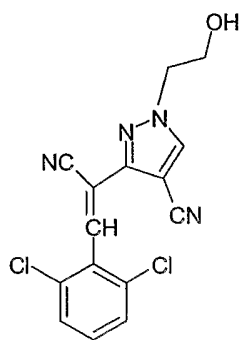


Composé 3

10

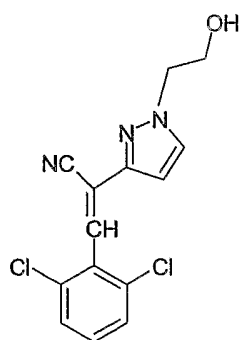


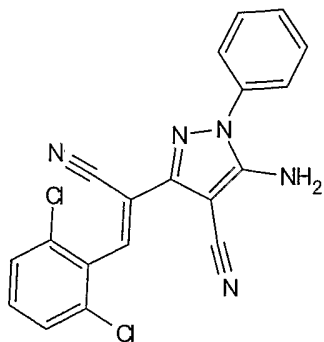
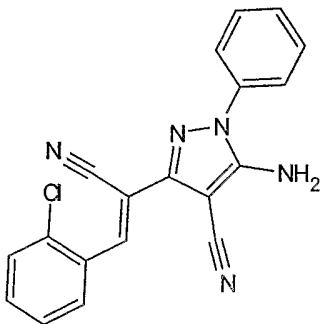
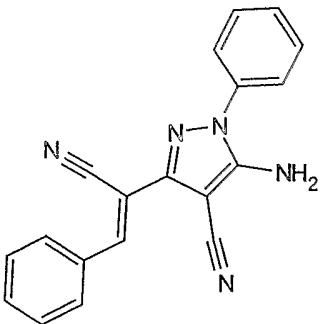
Composé 4

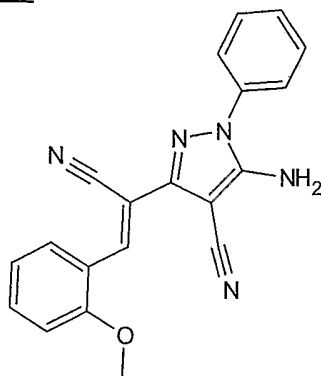
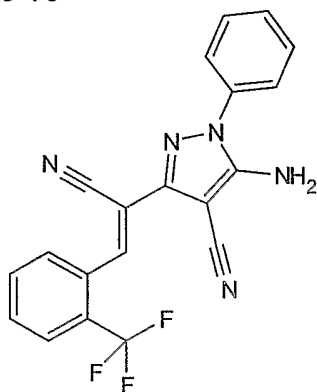


5

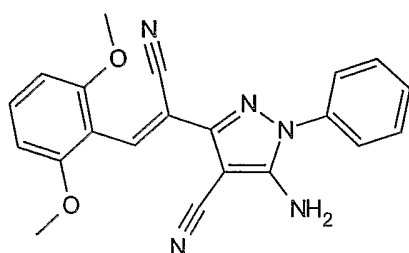
Composé 5



Composé 6Composé 7Composé 8

Composé 9Composé 10

Comme composé pyrazolique nouveau de formule (I) et (III), on peut citer le composé 11

Composé 11

EXEMPLE II-1 : Mode opératoire de la synthèse du 5-amino-3-[1-cyano-2-(2,6-diméthoxyphényl)-vinyl]-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (Composé 11).

- 5 Dans un ballon sous atmosphère d'argon surmonté d'un appareil de Dean Stark, 1 g (4,48 mmol) de 5-amino-4-cyano-1-phényl-3-pyrazoleacétonitrile est mis en suspension dans 15 mL de toluène. 0,744 g (1 éq.) de 2,6-diméthoxybenzaldéhyde et 0,030 mL de

pipéridine sont ajoutés au mélange. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit, puis laissé redescendre jusqu'à température ambiante. Un précipité blanchâtre se forme et est filtré et lavé au toluène. Le filtrat est concentré à sec et le résidu est repris dans l'éthanol sous agitation pendant 15 minutes. La suspension est filtrée et le filtrat concentré à sec. Le résidu est regroupé avec le précipité précédemment obtenu, et purifié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 98 / 2). 619 mg de produit sont ainsi obtenus avec un rendement de 37 %

Analyses :

10 **Spectrométrie Masse** : (ESI +/- dans CH₃OH/H₂O) : 372(MH)⁺, 394(MNa)⁺, 743(2MH)⁺, 765(2MNa)⁺, 370(M-H)⁻

Résonance Magnétique Nucléaire : ¹H (400 MHz ; DMSO-d₆) δppm : 3,85 (s, 6H, OCH₃(13) et OCH₃(9)) ; 6,78 (d, 2H, H(10) et H(12)) ; 6,95 (s, 2H, NH₂(3)) ; 7,42 à 7,57 (m, 6H, H(2') à H(6') et H(11)) ; 7,86 (s, 1H, H(7))

15 **Analyse élémentaire** :

Théorie : C 67,91% ; H 4,61% ; N 18,86% ; O 8,62%

Analyse : C 67,30% ; H 4,46% ; N 18,88% ; O 8,96%

EXEMPLE II-2 : Mise en évidence des propriétés inhibitrices spécifiques de la 15-PGDH des composés de l'exemple II.

1°) *Test sur 15-PGDH*

la méthodologie est celle décrite dans l'exemple I-5

25 Les valeurs essais (contenant les composés testés) sont comparées à la valeur témoin (sans composé) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50 % de l'activité enzymatique de 15-PGDH, notée IC_{50dh}.

2°) *Test sur PGF Synthase*

la méthodologie est celle décrite à l'exemple I-6

30 Les valeurs essais (contenant le composé testés) sont comparées à la valeur témoin (sans composé) ; les résultats indiqués représentent la concentration à laquelle le composé (I) inhibe 50% de l'activité enzymatique de PGFS, notée IC_{50fs}.

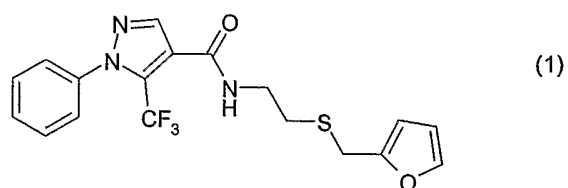
composé	structure	Inhibition de 15-PGDH IC _{50dh} μM	Inhibition de PGF synthase IC _{50fs} μM	Sélectivité
1a		3	> 50	> 16,6
6		0,8	> 50	>62
7		3	> 50	> 16
8		50	> 75	> 1,5
9		5	>50	>10

Il ressort de ce tableau que le rapport IC_{50fs}/IC_{50dh} des composés 1a, 6, 7, 8 et 9 est $> 161,56$. Les composés 1 a, 6, 7, 8 et 9 et plus spécialement 1a, 6, 7 et 9 ont donc une activité inhibitrice sélective vis-à-vis de 15-PGDH par rapport à PGF synthase.

5

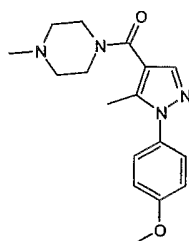
EXEMPLE III: exemples de composés pyrazolique utilisables dans l'invention

Composé 1

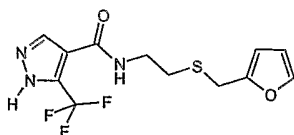


10

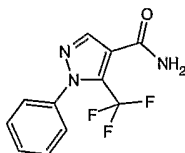
Composé 2



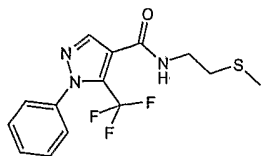
Composé 3



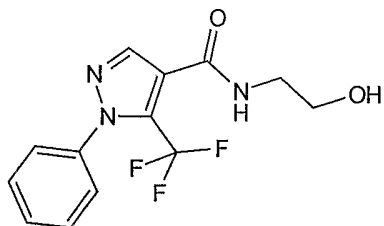
Composé 4



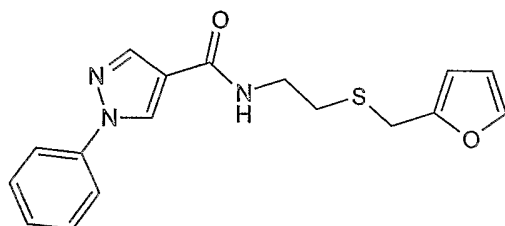
Composé 5



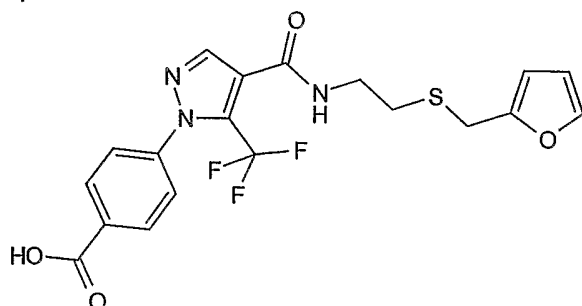
Composé 6



Composé 7



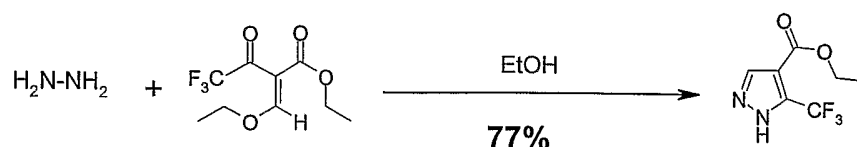
Composé 8



On donne ci-après les exemples de synthèse des composés 3, 5, 6, 7 et 8 de l'exemple III.

SYNTHESE DU COMPOSE 3Synthèse du ethyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate

5

Réactifs :

Ethyl 2-(ethoxymethylene-4,4,4-trifluoro)-3-oxobutylate

10	<chem>C9H11F3O4</chem>	PM : 240,18	m = 4,49 g	18,71 mmol/1 eq.
	Hydrazine (1M Tétrahydrofurane)	<chem>H4N2</chem>	V = 18,71 mL	18,71 mmol/1 eq.
	Ethanol		V = 25 mL	

Mode opératoire :

15 Dans un réacteur tricol de 100mL, sous argon et sous agitation magnétique, une solution d'hydrazine 1M (THF) est additionnée sur 25mL d'éthanol. La suspension est refroidie à -15°C (bain CCl₄/N₂) et l'oxobutylate est additionné en 30 minutes, goutte à goutte sur l'hydrazine.

20 Après 2h30 à température ambiante, aucune évolution n'étant visible par Chromatographie sur Couche Mince, le milieu réactionnel est chauffé au reflux de l'éthanol (EtOH) pendant 16 heures. Une fois revenu à température ambiante, le solvant est alors évaporé et le solide obtenu est lavé deux fois par 10ml de pentane et filtré sur fritté.

25

3g d'un solide blanc cristallin sont ainsi récupérés. (Rendement : 77%).

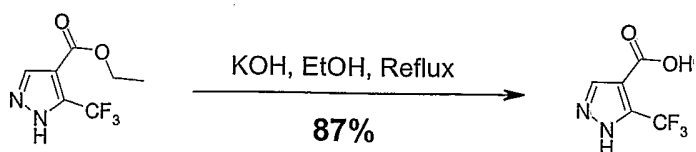
Analyses :

Solide beige dont la structure obtenue est conforme (RMN ¹H) (RMN ¹³C).

30

Synthèse du 5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

128

Réactifs :

Ethyl 5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylate

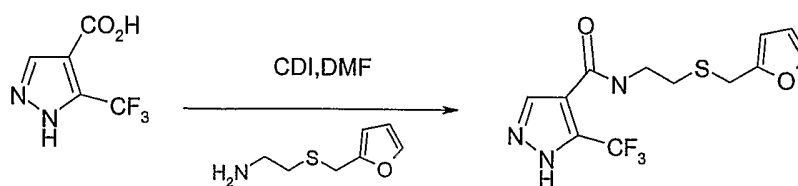
5	C ₇ H ₇ N ₂ O ₂ F ₃	PM : 208,14	m = 2,97 g	14,3 mmol/1 eq.
	Hydroxide de sodium HNaO	PM : 39,99	m = 5,71 g	142 mmo/10 eq.
	Ethanol		V = 30 mL	

Mode opératoire :

- 10 Dans un réacteur de 250mL sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans l'éthanol. Après 15 minutes à température ambiante, une solution de soude 1,2N (120mL d'eau) est additionnée. Le milieu réactionnel est alors placé au reflux pendant 18h.
- 15 La solution est ensuite ramenée à 10°C puis acidifiée par HCl 1N. Après évaporation sous pression réduite de la totalité de l'éthanol et des deux tiers de l'eau, le précipité blanc formé est récupéré par filtration sur fritté, lavé à l'eau puis séché sous vide poussé.
- 20 La fine poudre blanche (2,30g) obtenue est caractérisée et correspond au produit attendu (Rendement : 87%).

Analyses :Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ¹H) (RMN ¹³C).

25

Synthèse du N-(2-[(2-furylméthyl)thio]éthyl)-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

30

Réactifs :

	. 5-trifluoromethyl-1H- pyrazole -4-carboxylic acid	$C_5H_3N_2O_2F_3$	PM : 180,08	m = 0,80 g	4,44
				mmol/1 eq	
	. Carbonyl diimidazole (CDI)	$C_7H_6N_4O$	PM : 162,15	m = 0,815 g	5,39
5				mmol/1,4 eq.	
	. 2-(furfurylthio)éthylamine	$C_7H_{11}NOS$	PM : 157,234	m = 3,22 g	21,9
				mmol/4,6 eq.	
	DiMéthylFormamide			V = 10 mL	

10 Mode opératoire :

Dans un réacteur de 100mL sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange est maintenu sous agitation pendant 45 minutes environ. Un produit insoluble persistant est observé. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un goutte à goutte rapide. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est noyé sur 100mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé est récupéré par filtration et le filtrat est extrait à l'acétate d'éthyle (2*25mL). La phase organique est jointe au précipité et concentrée à sec.

20 Ce mélange brut est alors chromatographié sur gel de silice (chromatographie Flash, élution hexane/ acétate d'éthyle 3/1, 1% ammoniacale). La fraction correspondant au produit attendu (R_f : 0,45 dans $CH_2Cl_2/1\% NH_3$) est alors isolée et concentrée à sec. L'huile obtenue est reprise dans 2mL d'éthanol et noyée sur 100mL d'un mélange glace/eau. Le précipité obtenu est récupéré par filtration, filtré sur fritté et concentré à sec.

25

402mg d'un solide blanc sont ainsi obtenus (Rendement : 30%).

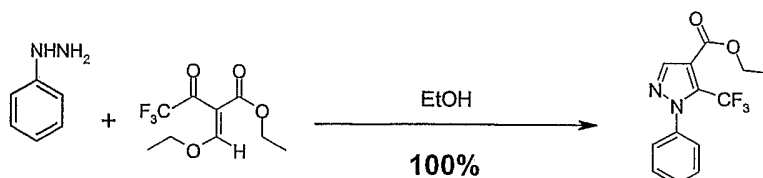
Analyses :

30 Solide blanc

RMN 1H : (DMSO); 7,93 (s, 1H, CH pyrazole), 7,26 (s, 1H, CH furyl), 7,19 (m, 2H, NH + CONH), 6,10 (d, 2H, H furyl), 3,61 (s, 2H, CH_2), 3,37 (q, 2H, CH_2), 2,43 (t, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C : (DMSO/ $CDCl_3$); 158,43 (CONH), 143,1 (CH), 111,4 (2CH), 108,7 (CH), 39,3 (CH_2), 32,1 (CH_2), 28,8 (CH_2). Carbones quaternaires non visibles du fait de la faible

35 quantité de composé dans le tube.

SYNTHESE DES COMPOSES 5 et 6**Synthèse du ethyl 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate****5 Réactifs :**

Ethyl 2-(ethoxymethylene-4,4,4-trifluoro-3-oxobutyl)acetate

C₉H₁₁F₃O₄ PM : 240,18 m = 15,00 g 62 mmol /1 eq.

Phénylhydrazine

C₇H₈N₂O₂ PM : 108,14 m = 6,38 g 60 mmol/1,1 eq.

Ethanol

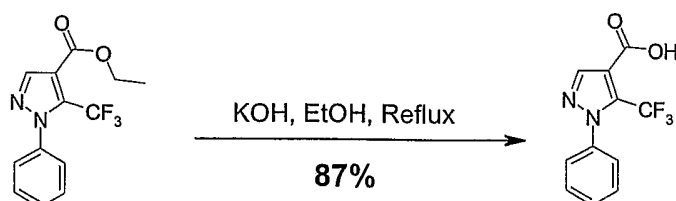
V = 500 mL

10

Mode opératoire :

Dans un réacteur tricol d'1L, sous argon et sous agitation magnétique, la phénylhydrazine est placée en suspension dans 500mL d'éthanol absolu. La solution est refroidie à -15°C (bain CCl₄/N₂) et l'oxobutylate est additionné en 45 minutes au

15 goutte à goutte sur l'hydrazine. Après 4h à température ambiante, la solution est concentrée à sec. La poudre jaune obtenue est lavée au pentane, séchée sous vide et 18,5g d'un solide blanc sont ainsi isolés (Rendement : sup. 100%).

Analyses :20 Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ¹) (H: RMN ¹³C).**Synthèse du ethyl 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate****25 Réactifs :**

. Ethyl 5-trifluoro methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate

131

 $C_{21}H_{17}N_2O_4F_3$ PM : 418,37 m = 18,5 g 65 mmol/1 eq.

. Hydroxyde de potassium (85%) HKO PM : 56,11 m = 6,43 g 97,5 mmol/1,5 eq.

. Ethanol

V = 150 mL

5 Mode opératoire :

Dans un réacteur de 250mL sous agitation magnétique, le pyrazole est additionné sur une solution de potasse dans l'éthanol. Après 15 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est alors placé au reflux pendant 3h. Une fois ramenée à température ambiante, la solution est additionnée sur 600mL d'eau. Le mélange est lavé 3 fois par 10 250mL d'éther. La phase aqueuse est acidifiée par HCl 37% jusqu'à pH=1. L'éthanol résiduel est évaporé et un précipité jaune apparaît en solution. Le précipité est filtré sur fritté, lavé à l'eau et séché sous vide poussé pendant 72 heures.

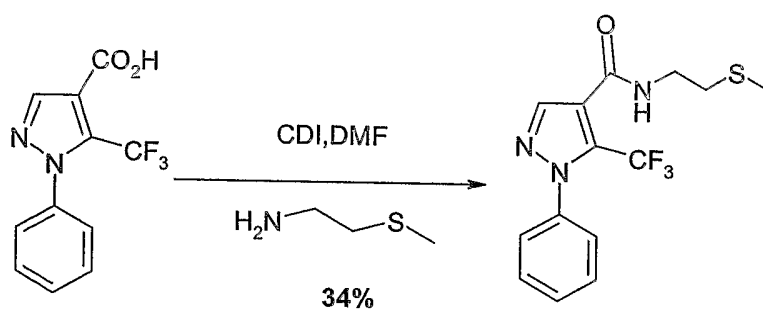
14,5g d'une poudre jaune sont ainsi obtenus (Rendement : 87%).

15

Analyses : Solide jaune dont la structure obtenue est conforme (RMN 1H) (RMN ^{13}C).

Synthèse du N-(2-méthylthio-ethyl)-1-phényl-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (composé 5)

20

Réactifs :

25 . 1-phényl-5-trifluorométhyl 1H pyrazole-carboxylic acid - $C_{10}H_8N_2O_2$ PM : 188,19
m = 1,20 g 4,71 mmol/1 eq

. Carbonyl diimidazole (CDI) $C_7H_6N_4O$ PM : 162,15 m = 0,88 g 5,42 mmol/
1,15 eq.

. 2-thiométhyl-éthylamine C_3H_9NS PM : 91,18 m = 2,00 g 21,97 mmol/
4,7 eq.

30 . DMF

V = 8,3 mL

Mode opératoire :

Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange
5 est maintenu sous agitation pendant 20 minutes environ. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un goutte à goutte rapide. Après 3h d'agitation, le suivi CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.

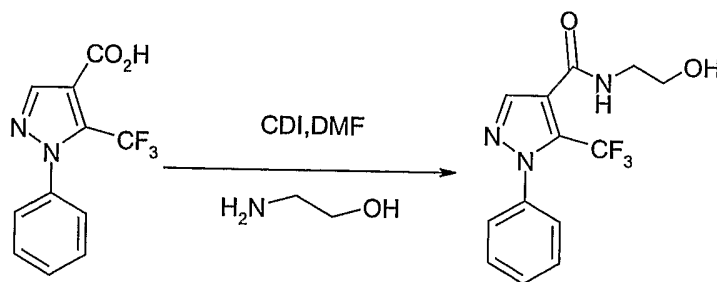
Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 80mL d'un mélange glace/eau. Le précipité
10 blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide orangé obtenu est alors repris dans 50mL d'éther éthylique, lavé une fois à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration sur fritté et évaporation sous vide partiel, 0,8g d'un solide jaune sont ainsi obtenus. Repris à
15 nouveau dans 50 mL de dichlorométhane puis séché sur sulfate de sodium, le produit est chromatographié sur silice (élution : hexane-acétate d'éthyle 7/3) puis recristallisé dans le toluène pour donner 530mg d'un solide blanc. (Rendement : 34%) caractérisé par RMN sous forme monohydrate (pic à 1,6ppm).

Analyses :

20 Solide blanc

RMN ¹H : (CDCl₃); 7,93 (s, 1H, H pyrazole), 7,52-7,32 (m, 5H, H arom.), 6,35 (m, 1H, NH), 3,68 (q, 2H, CH₂), 2,72 (t, 2H, CH₂), 2,15 (s, 3H, CH₃), .

RMN ¹³C : (CDCl₃); 161,7 (CO-NH), 140,0 (CH arom.), 139,6 (C arom.), 130,3 (CH arom.), 129,8 (C), 129,6 (2 CH arom.), 126,2 (2 CH arom.), 121,2 (C), 119 (non visible,
25 CF₃), 38,3 (CH₂), 34,0 (CH₂), 15,2 (CH₃).

Synthèse du N-(2-hydroxyethyl)-1-phenyl-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (composé 6)

Réactifs :

- . 1-phenyl-5-trifluoromethyl -1H-pyrazole-carboxylic acid $C_{10}H_8N_2O_2$
PM : 188,19 m = 0,83 g 4,41 mmol/1 eq.
- 5 . Carbonyl diimidazole (CDI) $C_7H_6N_4O$ PM : 162,15 m = 0,82 g 5,05 mmol/1,15 eq.
. 2-éthanolamine C_2H_7NO PM : 61,08 m = 1,34 g 20,5 mmol/4,7 eq.
. DMF V = 10 mL

Mode opératoire :

10 Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange est maintenu sous agitation pendant 20 minutes environ. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un goutte à goutte rapide. Après 3h d'agitation, le suivi CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.

15

Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 75mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide orangé obtenu est alors repris dans 50mL de dichlorométhane, lavé une fois à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration sur fritté et évaporation sous vide partiel, 1.1g d'un solide jaune sont ainsi obtenus.

20

Ce dernier est repris dans un minimum de toluène, mais le produit se révèle partiellement soluble dans le solvant. Le produit est donc recristallisé à froid pour aboutir à la formation de 470mg d'un solide blanc (Rendement : 33%) caractérisé sous

25 forme d'un dérivé associé à 0.5 molécule d'eau.

Analyses :

Solide blanc

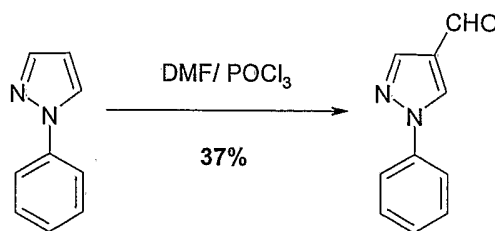
30 RMN 1H : ($CDCl_3$); 7,93 (s, 1H, H pyrazole), 7,60-7,20 (m, 5H, H arom.), 6,48 (m, 1H, NH), 3,85 (t, 2H, CH_2), 3,63 (t, 2H, CH_2), 2,00 (s large, 2H, OH + H_2O).

RMN ^{13}C : ($CDCl_3$); 162,4 (CO-NH), 140,0 (CH arom.), 139,4 (C arom.), 130,4 (CH arom.), 130,3 (C), 129,6 (2 CH arom.), 126,2 (2 CH arom.), 121,1 (C), 119,8 (q, CF_3).

SYNTHESE DU COMPOSE 7

35 Synthèse du 1-phenyl-1H-pyrazole-carbaldehyde

134

Réactifs :

	1-Phenyl-1H-pyrazole	C ₂ H ₃ N	[75-05-8]	PM : 41,05	V = 39,9 mL	77 mmol/1 eq.
5	DMF	C ₂ H ₆ O	[64-17-5]	PM : 46,06	V = 1,1 L	
	Oxychlorure de phosphore		[7803-49-8]	PM : 33,03	V = 100 mL	1,63 mmol/ 2,13 eq.

Mode opératoire : (Réaction de formylation de type Vilsmeier)

10 Dans un réacteur de 100mL, sous azote et sous agitation magnétique, 10mL de DMF sont chargés et immédiatement refroidis à 0°C à l'aide d'un bain glace/eau. L'oxychlorure de phosphore est additionné à la seringue, goutte à goutte en 12 minutes. Après 1 heure à 0°C, une solution de 1-phenyl-pyrazole (dans 10mL de DMF) est additionnée en 2 minutes à l'aide d'une seringue au cours d'un versement goutte à

15 goutte rapide. Après 5 minutes supplémentaires à 0°C, le mélange est ramené à température ambiante pendant 15 minutes puis placé 2h30 à 100°C. La disparition totale du produit de départ est observée en CCM (Hexane/ Acide acétique (AcOE)t 9/1 ; Rf : 0,35). Une fois revenu à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné avec précaution sous hotte sur 20g d'eau glacée.

20

Après 18 heures d'agitation, le mélange est extrait à deux reprises par 250mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques, jointes sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté, évaporées à sec puis le résidu est filtré sur un patch de silice sur fritté (élution : Hexane pur, Hexane/CH₂Cl₂ 8/2, Hexane/CH₂Cl₂ 1/1, CH₂Cl₂ 100%) : Les fractions

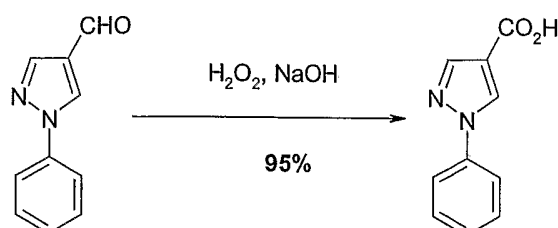
25 purement chlorées permettent d'isoler 1,17g d'une huile jaune qui cristallise spontanément une fois reprise dans l'hexane. Une seconde fraction (éluée à Hexane/CH₂Cl₂ 1/1) reprise à l'hexane permet également d'isoler un solide. Les solides sont joints et lavés 3 fois par 10mL d'hexane pour obtenir 2,21g d'un solide blanc (Rendement 37%).

30

Analyses :

Solide blanc.

135

CCM: (dichlorométhane pur): Rf: 0.05 (UV), RMN ¹H, RMN ¹³C.**Synthèse du 1-phenyl-1H-pyrazole-carboxylic acid**

5

Réactifs :

- . 1-phenyl-1H-pyrazole carbaldéhyde - C₁₀H₈N₂O PM : 172,18 m = 2,12 g 12,31 mmol/1 eq.
- . H₂O₂ (30% aq.) H₂O₂ PM : 34,01 m = 8,02 g 70,6 mmol/6,1 eq.
- 10 . Hydroxide de sodium HNaO PM : 40,0 m = 1,04 g 26 mmol/2,1 eq.

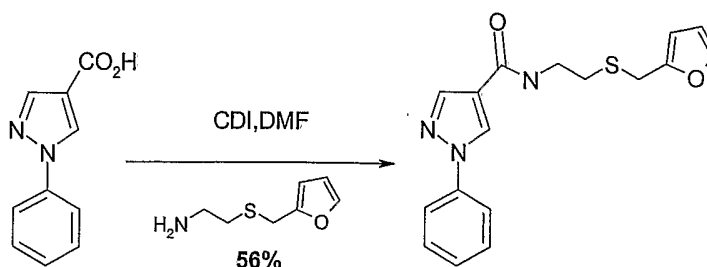
Mode opératoire :

Dans un réacteur tricol de 100mL, sous azote et sous agitation magnétique, la soude est dissoute dans 20mL d'eau. Le pyrazole est alors additionné en une seule fois. Un produit insoluble persistant est observé même à une température de 45-50°C. L'eau oxygénée est additionnée sur la suspension en 6 portions en 50 minutes. Après 5 heures à 50°C, un suivi en CCM permet d'observer la persistance d'une part importante de substrat. 10mL de NaOH 1N (0,4g de NaOH) et 5g d'eau oxygénée sont additionnés. Après une nouvelle heure d'agitation à 50°C, le produit insoluble a totalement disparu et le suivi en CCM permet d'observer la consommation de l'intégralité du produit de départ (Révélation : DiNitroPhénylHydrazine).

Le milieu réactionnel ramené à température ambiante est alors additionné sur 150mL d'un mélange glace/ HCl 2N (2/1). Le précipité blanc formé est filtré sur Büchner après 30 minutes d'agitation et lavé 3 fois à l'eau. Resolubilisé dans 250mL d'acétate d'éthyle, séché sur MgSO₄ puis filtré et évaporé à sec, 2,25g d'un solide blanc sont ainsi isolés (Rendement : 96%).

Analyses :

30 Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ¹H) (RMN).

Synthèse du N-[2-[(2-furylméthyl)thio]éthyl]-1-phényl-1H-pyrazole-4-carboxamide5 Réactifs :

. 1-phényl-1H-pyrazole- carboxylic acid $C_{10}H_8N_2O_2$ PM : 188,19 m = 0,83 g
4,41 mmol/1 eq.

. Carbonyl diimidazole (CDI) $C_7H_6N_4O$ PM : 162,15 m = 0,82 g 5,05
mmol/1,15 eq.

10 . 2-(furfurylthio)-éthylamine $C_7H_{11}NOS$ PM : 157,234 m = 3,23 g 20,5 mmol/4,7 eq.
. DMF V = 10 mL

Mode opératoire :

Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé
15 dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange
est maintenu sous agitation pendant 20 minutes environ. L'amine est ensuite
additionnée à la seringue avec un versement goutte à goutte rapide. Après 3h30
d'agitation, le suivi en CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit
de départ.

20

Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 80mL d'un mélange glace/eau. Le précipité
blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et
séché par succion. Le solide orangé obtenu est alors repris dans 50mL de
dichlorométhane, lavé une fois à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après filtration
25 sur fritté et évaporation sous vide partiel, 0,8g d'un solide jaune sont ainsi obtenus.

Ce dernier est chromatographié sur silice (élution : hexane-acétate d'éthyle 7/3) puis
recristallisé dans le toluène.

0,80g d'un solide beige est ainsi récupéré. (Rendement : 56% ;. Il est caractérisé sous
30 forme d'un composé associé à une demi molécule d'eau.

Analyses :

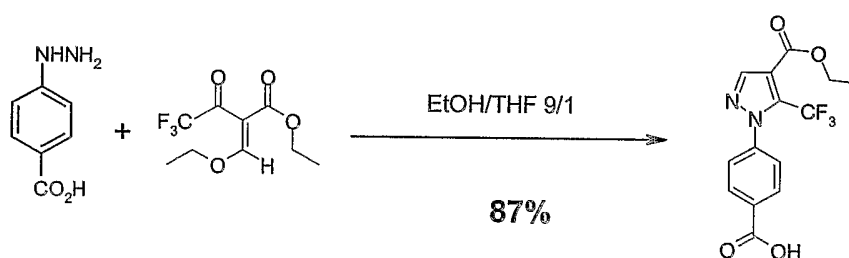
Solide beige

CCM (Hexane/AcOEt 3/7) : Rf = 0,70.

RMN ¹H : (CDCl₃); 8,38 (s, 1H, CH), 7,95 (s, 1H, CH), 7,72 (m, 2H, H arom.), 7,45 (m, 2H, H arom.), 7,36 (m, 2H), 6,31 (m, 3H, 2CH + NH), 3,78 (s, 2H, S-CH₂), 3,60 (q, 2H, N-CH₂), 2,78 (t, 2H, CH₂-S).

RMN ¹³C : (CDCl₃); 162,5 (CO), 151,6 (C), 14,5 (CH), 139,7 (2 CH), 139,4 (C), 129,8 (CH), 128,6 (CH), 127,6 (CH), 120,3 (C), 119,7 (CH), 110,8 (CH), 108,1 (CH), 38,2 (CH₂), 31,8 (CH₂), 28,2 (CH₂).

10

SYNTHESE DU COMPOSE 8Synthèse du 4-[4-(ethoxycarbonyl)-5-méthyl-1H-pyrazol-1-yl]benzoic acid

15

Réactifs :

Ethyl 2-(ethoxymethylene-4,4,4-trifluoro-3-oxobutyrat

C₉H₁₁F₃O₄ PM : 240,18 m = 6,50 g 27,07 mmol / 1 eq.acide 4-hydrazinobenzoïque C₇H₈N₂O₂ PM : 152,17 m = 4,12 g 27,07

20 mmol / 1 eq.

Ethanol

V = 90 mL

THF

V = 10 mL

Mode opératoire :

25 Dans un réacteur tricol de 250mL, sous argon et sous agitation magnétique, l'acide hydrazinobenzoïque est placé en suspension dans 90mL d'éthanol absolu. 10mL de THF sont additionnés pour favoriser la solubilisation du réactif (sans succès). La suspension est refroidie à -15°C (bain CCl₄/N₂) et l'oxobutyrat est additionné en 30 minutes, goutte à goutte sur l'hydrazine. Après 2h30 à température ambiante, la

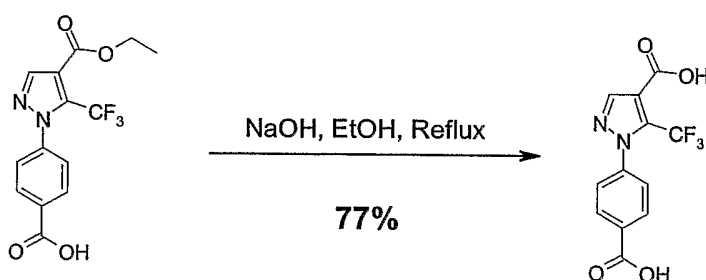
30 solution est devenue totalement limpide (1 seul spot visible en CCM avec une révélation caractéristique des pyrazoles en UV à 254nm). Le solvant est alors évaporé

et le solide jaune obtenu est lavé deux fois par 20ml de pentane et filtré sur fritté. La poudre jaune obtenue est séchée sous vide et 7,70g d'un solide beige sont ainsi isolés (Rendement : 87%).

5 Analyses :

Solide beige dont la structure obtenue est conforme (CCM, RMN ¹H, RMN ¹³C).

Synthèse du 1-(4-carboxyphenyl)-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



10

Réactifs :

4-[4-(ethoxycarbonyl)-5-méthyl-1H-pyrazol-1-yl]-benzoic acid

$C_{14}H_{11}N_2O_4F_3$ PM : 328,24 m = 3,25 g 9,9 mmol/1 eq.

15 Hydroxyde de sodium HNaO PM : 39.99 m = 1,38 g 150 mmol/15 eq.
Ethanol V = 30 mL

Mode opératoire :

20 Dans un réacteur de 100mL (muni d'un réfrigérant) sous agitation magnétique, le pyrazole est dissout dans l'éthanol. Après 15 minutes à température ambiante, une solution de soude (1,38g dans 50mL d'eau) est additionnée. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis placé au reflux pendant 13h.

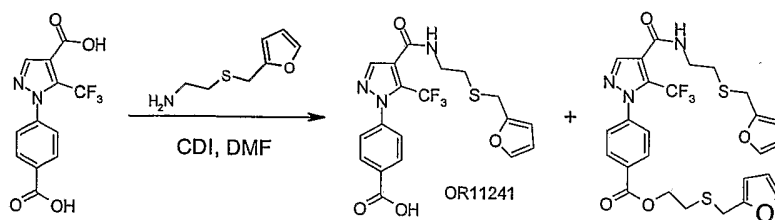
25 Le mélange est alors ramené à température ambiante et acidifié par une solution d'HCl 3N. Le précipité blanc obtenu est alors filtré sur fritté, rincé à l'eau puis séché à l'évaporateur rotatif puis à la pompe sèche.

2,03g de solide sont ainsi obtenus (Rendement : 77%).

30 Analyses :

Solide blanc dont la structure est conforme (RMN ¹H, RMN ¹³C).

Synthèse du 4-{4-[(2-[(2-furylméthyl)thio]éthyl)amino]carbonyl]-5-trifluorométhyl-1H-pyrazol-1-yl}benzoïc acid



5

11 %

30 %

Réactifs :

. 1-(4-carboxyphenyl)-5-trifluorométhyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

$C_{12}H_7N_2O_2F_3$ PM : 268,19 m = 1,03 g 3,04 mmol/1 eq.

. Carbonyl diimidazole (CDI) $C_7H_6N_4O$ PM : 162,15 m = 0,81 g 5,0 mmol/1,3 eq.

2-(furfurylthio)-éthylamine $C_7H_{11}NOS$ PM : 157,23 m = 2,25 g 14,3 mmol/4,7 eq.

10 DMF

V = 12 mL

Mode opératoire :

Dans un réacteur sous azote et sous agitation magnétique, le pyrazole est solubilisé dans le DMF. CDI est alors additionné rapidement en une seule portion et le mélange est maintenu sous agitation pendant 30 minutes environ. L'amine est ensuite additionnée à la seringue avec un versement goutte à goutte rapide. Après une nuit d'agitation, le suivi en CCM de la réaction indique la disparition de la totalité du produit de départ.

20 Le milieu réactionnel est ensuite noyé sur 100mL d'un mélange glace/eau. Le précipité blanc formé après 15 minutes d'agitation est alors récupéré par filtration sur fritté et séché par succion. Le solide blanc obtenu est alors analysé (CCM, RMN) et deux produits sont ainsi identifiés. Ce mélange brut est alors chromatographié sur gel de silice (chromatographie Flash, élution hexane/ acétate d'éthyle 2/1 puis 1/1 avec 1% d'acide formique).

25 La première fraction (R_f : 0,65 dans CH_2Cl_2 pur, 1% HCO_2H) contient 140mg du produit attendu (Rendement 11%). L'identification a été réalisée par RMN par analogie avec les autres composés synthétisés.

30

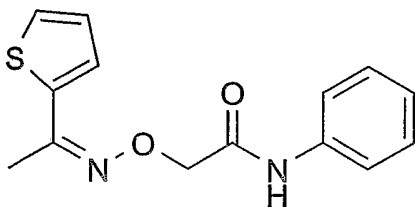
La seconde fraction (Rf : 0,48) contient 500mg du produit possédant deux fonctions amide (Rendement 30%).

Analyses :

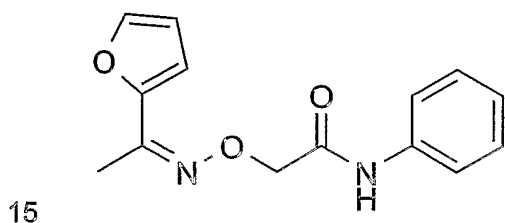
- 5 Solide blanc dont la structure obtenue est conforme (RMN ¹H: RMN ¹³C).

EXEMPLE IV: exemples de composés 2-alkylidèneaminoxy-acétamide utilisables dans l'invention :

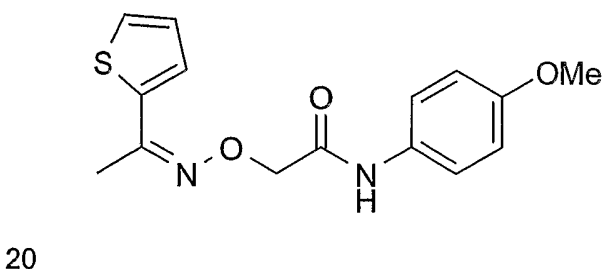
- 10 Composé 1 : N-phenyl-2-(((1Z)-1-thien-2-ylethylidene]amino}oxy)acetamide



- Composé 2 : 2-(((1Z)-1-(2-furyl)ethylidene]amino}oxy)-N-phenylacetamide

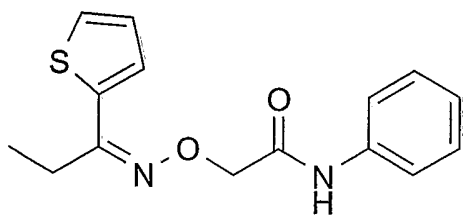


- Composé 3 : N-(4-methoxyphenyl)-2-(((1Z)-1-thien-2-ylethylidene]amino}oxy) acetamide

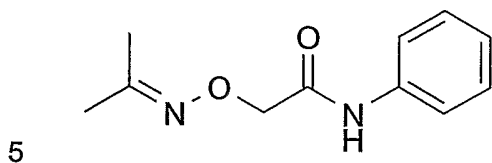


- Composé 4 : N-phenyl-2-(((1Z)-1-thien-2-ylpropylidene]amino}oxy)acetamide

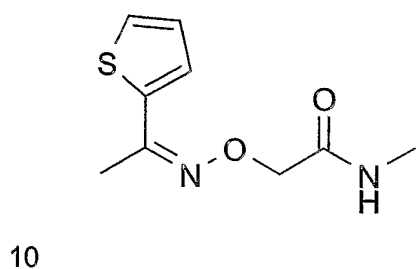
141



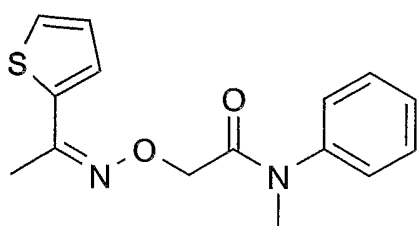
Composé 5 : 2-((1-methylethylidene)amino)oxy-N-phenylacetamide



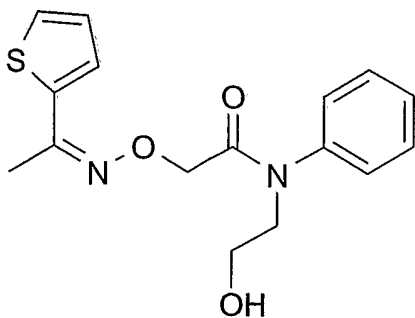
Composé 6 : N-methyl-2-((1Z)-1-thien-2-ylethylidene)amino)oxy)acetamide



Composé 7 : N-methyl-N-phenyl-2-((1Z)-1-thien-2-ylethylidene)amino)oxy)acetamide



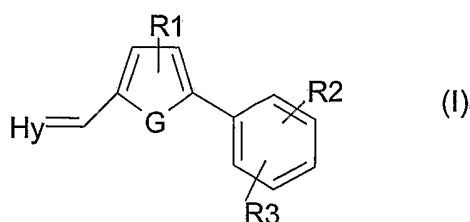
15 Composé 8 : N-(2-hydroxyethyl)-N-phenyl-2-((1Z)-1-thien-2-ylethylidene)amino)oxy)acetamide



des compositions cosmétiques peuvent être réalisées selon les modalités décrites aux exemples I-7 à I-13 avec les composés des exemples I à IV ou cités dans la demande.

REVENDICATIONS

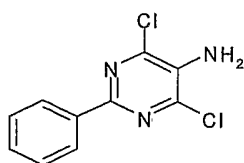
- 5 1- Utilisation d'au moins un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase (ou 15-PGDH) dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'inhibiteur ou la composition étant destinés à favoriser la pigmentation de la peau ou des phanères.
- 10 2- Utilisation d'au moins un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition est destinée à une administration par voie topique.
- 15 3- Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition est destinée à être appliquée sur la peau, les cheveux et/ou les poils.
- 20 4- Utilisation d'au moins un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase est encapsulé dans une structure choisie parmi les microsphères, les nanosphères, les oléosomes et les nanocapsules.
- 25 5- Utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique contenant au moins un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase pour le traitement de la canitie.
- 30 6- Utilisation d'au moins un inhibiteur de la 15-PGDH selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'inhibiteur est un inhibiteur spécifique de la 15-PGDH de type 1.
- 35 7- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le rapport entre l'activité inhibitrice de 15-PGDH et l'activité inhibitrice de la prostaglandine F synthase est supérieur à 1.
- 8- Utilisation selon l'une au moins des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'inhibiteur de 15-PGDH est au moins un composé hétérocyclique de formule (I) ou l'un de ses sels:



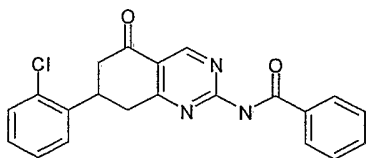
dans laquelle :

- Hy représente un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 atomes comportant éventuellement au moins une fonction carbonyle et/ou une fonction thiocarbonyle, le dit hétérocycle étant éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi un halogène, les groupes OR, SR, NRR', COR, CSR, NRCONR'R'', C(=NR)R', C(=NR)NR'R'', NRC(=NR')NR''R''', OCOR, COSR, SCOR, CSNRR', NRCR', NRCSNR'R'', COOR, CONRR', CF₃, CN, NRCOR', SO₂R', SO₂NRR', NRSO₂R', les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en C₁-C₂₀, les cycles de 4 à 7 atomes, saturés ou insaturés, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, ces cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R, R', R'' et R''', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué ;
 - G représente O, S, NH ;
 - R₁, R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un halogène, un groupe OR₀, SR₀, NR₀R₀', COR₀, CSR₀, NR₀CONR₀'R₀'', C(=NR₀)R₀', C(=NR₀)NR₀'R₀'', NR₀C(=NR₀')NR₀'R₀'', OCOR₀, COSR₀, SCOR₀, CSNR₀R₀', NR₀CSR₀', NR₀CSNR₀'R₀'', COOR₀, CONR₀R₀', CF₃, NO₂, CN, NR₀COR₀', SO₂R₀', SO₂NR₀R₀', NR₀SO₂R₀', un radical alkyle linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en C₁-C₂₀, au moins un cycle de 4 à 7 atomes, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au moins un hétéroatome, les cycles pouvant être séparés ou accolés, les radicaux alkyle et les cycles pouvant, en outre, être substitués, où R₀, R₀', R₀' et R₀'', identiques ou différents, désignent un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂₀ linéaire ou ramifié ou un radical aryle, éventuellement substitué .
- 9- Utilisation selon l'une au moins des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un agent favorisant la pigmentation des cheveux et/ou des poils différent d'un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase.
- 10- Utilisation selon au moins l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un agent accélérateur de pénétration.

- 11- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la composition contient en outre au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine.
- 5 12- Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un composé choisi parmi la prostaglandine PGE1, PGE2, leurs sels, leurs esters, leurs analogues et leurs dérivés, les agonistes du récepteur de la prostaglandine F2 alpha (FP-R) notamment le latanoprost, le fluprostenol, le cloprostenol, le travoprost, le bimatoprost, les agonistes des récepteurs de la
10 prostaglandine E2 (EP1-R, EP2-R, EP3-R, EP4-R) tel le 17 phényle PGE2, le viprostol, le butaprost, le misoprostol, le sulprostone, le 16,16 diméthyle PGE2, 11 désoxy-PGE1, le 1 désoxy PGE1, les agonistes et leurs esters du récepteur de la prostacycline (IP) tel le cicaprost, l'iloprost, l'isopcarbacycline, le beraprost, les
15 agonistes et leurs esters du récepteur de la prostaglandine D2 tel le BW245C ((4S)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)4-imidazolidineheptanoic acid), le ((4R)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)4-imidazolidineheptanoic acid), les agonistes du récepteur aux thromboxanes A2 (TP) tel le I-BOP ([1S-[1a,2a(Z), 3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-hydroxy-4-[4-(iodophenoxy)-1-butenyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid, les précurseurs de ces composés, leurs
20 esters et leurs dérivés.
- 13- Utilisation selon au moins l'une des revendications 1 à 7 et 9 à 12, caractérisée en ce que l'inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase est choisi parmi le traxanox, ses sels et ses esters, le nafazatrom, les sulfasalazines, le PhCL28A, ou
25 les thiazolidinediones.
- 14- Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase est choisi parmi les molécules suivantes:
- 30 Molécule A:



Molécule B:



5

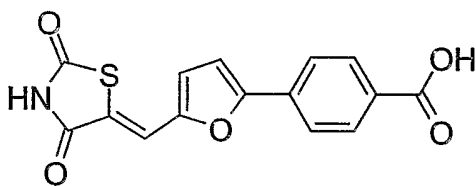
15- Utilisation selon l'une des revendications 2 à 14, caractérisée en ce que la composition comprend un milieu cosmétologiquement acceptable constitué d'eau ou d'un mélange d'eau et d'au moins un solvant choisi parmi les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants organiques amphiphiles et leurs mélanges.

10

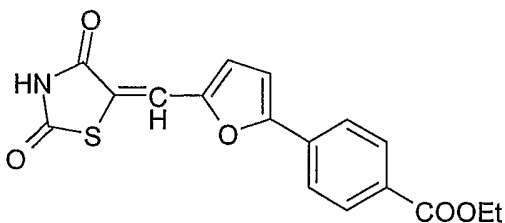
16- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que l'inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase est présent dans la composition à une concentration comprise entre 0,001% et 5% p/v.

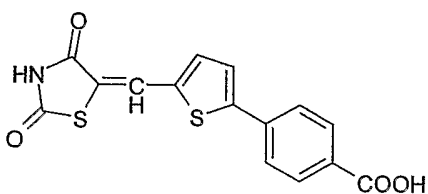
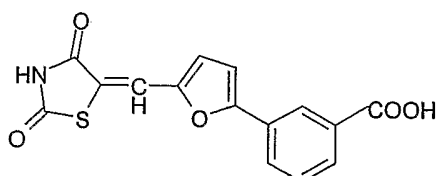
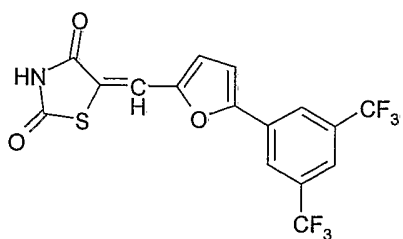
15

17- Utilisation selon l'une au moins des revendications 1 à 12 ou 15 à 16, caractérisé en ce que le composé est choisi parmi:

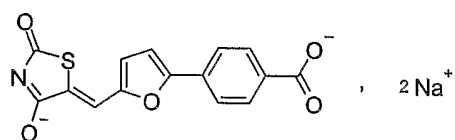
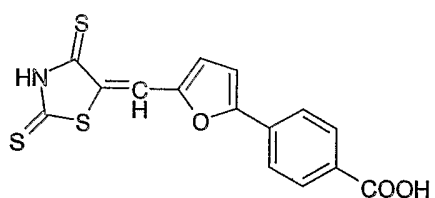
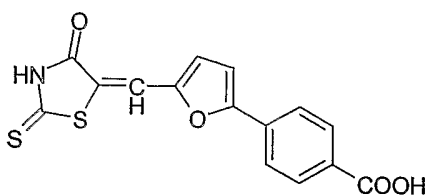


20





5



10

18-Procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation de la peau, des poils et/ou des
 cheveux, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu au
 moins un inhibiteur de 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase, ou une
 composition telle que définie dans l'une des revendications précédentes.

19- Composition susceptible d'être utilisée selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisée en ce qu'elle contient au moins un inhibiteur de la 15 hydroxy-prostaglandine déshydrogénase et un agent favorisant la pigmentation de la peau , des cheveux et/ou des poils.