

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11 N° de publication :

2 961 511

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national :

10 54757

51 Int Cl<sup>8</sup> : C 07 H 7/02 (2006.01), A 61 K 8/60, A 61 Q 19/08

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 16.06.10.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 23.12.11 Bulletin 11/51.

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

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

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

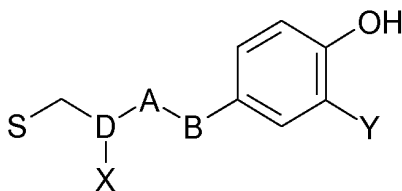
72 Inventeur(s) : LUCET-LEVANNIER KARINE et  
DALKO MARIA.

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

74 Mandataire(s) : L'OREAL.

54 C-GLYCOSIDES AROMATIQUES ANTIOXYDANTS COSMETIQUES.

57 La présente invention concerne l'utilisation cosmétique de composés de formule (I):



(I)

dans laquelle:  
- S désigne un monosaccharide; la liaison S-CH<sub>2</sub>D représente une liaison de nature C-anomérique;  
- D-X désigne un groupement -CH(OH)- ou -CO-;  
- A-B- désigne -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -CH=CH  
- Y désigne un atome d'hydrogène ou un groupement -OR, R désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
et leurs isomères optiques.

Nouveaux composés, composition cosmétique et applications cosmétiques de traitement des matières kératini-

FR 2 961 511 - A1



La présente invention concerne de nouveaux composés C-glycosides à groupe aromatique hydroxylé, les compositions notamment cosmétiques les comprenant, ainsi que leur utilisation comme agent antioxydant.

- 5 Les antioxydants sont utilisés en cosmétique pour combattre les radicaux libres ( $O_2^-$ ,  $HO^\circ$ , ...) entraînant des réactions en chaînes pouvant endommager l'ADN, entre autres, et plus généralement induisant un vieillissement cellulaire.

Le rôle des anti-oxydants est ainsi de capturer les radicaux libres et de les convertir  
10 en substances inoffensives pour les matières kératiniques d'êtres humains. En effet, les antioxydants neutralisent les espèces réactives de l'oxygène, qui sont continuellement générées par le métabolisme. Ces espèces réactives de l'oxygène (ROS) perturbent les mécanismes biologiques (notamment au niveau protéique, ADN, lipidique) et induisent un stress oxydant. Celui-ci participe à son tour au développement et à  
15 l'accélération de la dégénérescence cellulaire. Les radicaux libres sont en effet une des causes du vieillissement tissulaire, *via* notamment l'apparition de rides.

Parmi les facteurs exogènes susceptibles de favoriser la formation d'espèces réactives de l'oxygène, peuvent être cités les rayons solaires.

20

Les antioxydants peuvent donc être utilisés dans différents axes cosmétiques tels que l'anti-âge, la protection contre les stress oxydatifs et notamment exogènes dus à l'exposition au soleil, ou encore l'anti-pigmentation (la synthèse de mélanine étant un processus oxydatif).

25

Le stress oxydatif et en particulier le rayonnement UV joue également un rôle dans la mélanogénèse et la pigmentation de la peau, de façon directe (effet des UV sur l'activation de la tyrosinase) ou indirecte (effet des UV sur la production de radicaux libres, susceptibles d'oxyder de façon non enzymatique les dérivés de la DOPA (di  
30 hydroxy phenyl alanine)) ou encore en favorisant l'inflammation connue pour accentuer la pigmentation de la peau.

La production d'espèces d'oxygène réactives provoque donc des dommages au niveau de l'ADN, des protéines ou des lipides, contribuant notamment à accélérer le  
35 vieillissement cellulaire de la peau et/ou des phanères.

En particulier, les effets du stress oxydatif affectent la respiration cellulaire et se traduisent notamment par un vieillissement accéléré de la peau, avec en particulier un teint terne et/ou gris, un teint inhomogène, une perte de radiance et/ou de transparence de la peau, la formation précoce de rides ou ridules, une perte de douceur, de souplesse et d'élasticité de la peau, l'apparition de taches pigmentaires, en particulier de lentigo actiniques.

Les effets du stress oxydatif se manifestent aussi par une diminution de la vigueur des cheveux et/ou une altération de leur apparence, en particulier un aspect terne.

De nombreux antioxydants existent déjà tels que le tocophérol (vitamine E) ou ses dérivés, la vitamine C ou ses dérivés, les caroténoïdes, l'ubiquinone, le thé vert, etc.

Cependant, il existe le besoin de disposer d'agents anti-oxydant alternatifs, permettant notamment de protéger les matières kératiniques d'êtres humains (la peau et/ou ses phanères) des effets nocifs ou inesthétiques du stress oxydatif.

La Demanderesse a mis en évidence de façon surprenante que certains composés C-glycosides à groupe aromatique hydroxylé ont des propriétés antioxydantes, et notamment anti-radicalaire.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation cosmétique d'un composé C-glycoside de formule (I) telle que définie ci-après comme agent antioxydant.

L'invention a également pour objet des nouveaux composés de formule (I') tels que définis ci après.

Les composés (I) et (I') permettent de traiter les matières kératiniques (la peau et les phanères) des effets du stress oxydatif, en particulier des effets des rayonnements UV.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques, comprenant l'application sur lesdites matières kératiniques, d'une composition cosmétique telle que définie ci-dessus. Ce procédé trouve une application avantageuse dans le traitement de la peau.

Par 'peau', on entend la peau du visage et/ou du corps, le cuir chevelu et les semi-muqueuses (lèvres).

Par 'phanères', on entend les cheveux, les poils, les cils, les ongles, et de préférence  
5 les cheveux.

En particulier, le stress oxydatif peut provenir d'une exposition au soleil.

Selon un autre mode particulier de l'invention, la composition est destinée à  
10 l'administration topique sur les matières kératiniques (la peau et/ou ses phanères), de préférence sur la peau.

Les composés (I) et (I') permettent de prévenir et/ou traiter les signes du vieillissement cutanés.

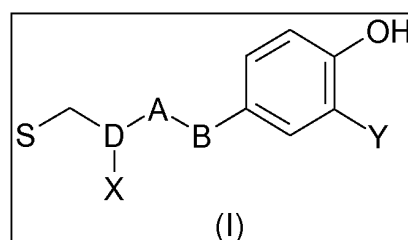
15 Parmi les signes cutanés du vieillissement induits par un stress oxydatif, on cite notamment une perte de fermeté et/ou d'élasticité et/ou de tonicité et/ou de souplesse de la peau, la formation des rides et des ridules, les rides d'expression, en particulier au niveau du front et de l'espace intersourcilier, les rides et/ou ridules péri-buccales,  
20 et/ou le relâchement au niveau du contour des lèvres, en particulier au niveau de la lèvre blanche (zone située entre la lèvre supérieure et le nez), un aspect terne du teint, l'aspect papyracé de la peau.

Le terme « stress oxydatif » tel qu'employé dans la présente demande recouvre  
25 l'ensemble des dommages causés par une augmentation des radicaux libres de l'oxygène chez un sujet.

L'ampleur des dommages engendrés par ce stress oxydatif dépend de la rapidité avec laquelle les radicaux libres sont créés et ensuite inactivés par des antioxydants.

30

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



dans laquelle :

- S désigne un monosaccharide ; la liaison S-CH<sub>2</sub>D représente une liaison de nature C-anomérique ;
- D-X désigne un groupement –CH(OH)- ou –CO- ;
- -A-B- désigne –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou –CH=CH-
- 10 - Y désigne un atome d'hydrogène ou un groupement –OR, R désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;

ainsi que leurs solvates, et leurs isomères optiques.

- 15 S peut être un monosaccharide choisi parmi le glucose, le galactose, le mannose, le xylose, le lyxose, le fucose, l'arabinose, le rhamnose, l'acide glucuronique, l'acide galacturonique, l'acide iduronique, la N-acétyl glucosamine, la N-acétyl galactosamine.
- 20 En particulier, S peut être un monosaccharide choisi parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, la N-acétyl- D-galactosamine.
- 25 Avantageusement, S désigne un monosaccharide choisi parmi le glucose, le xylose, le rhamnose. En particulier, S désigne un monosaccharide choisi parmi le D-glucose, le D-xylose et le L-rhamnose.

De préférence, S désigne un monosaccharide choisi parmi le glucose et le xylose.

- 30 Plus particulièrement, S désigne un monosaccharide choisi parmi le D-glucose et le L-xylose.

Préférentiellement, S désigne le glucose. En particulier, S désigne le D-glucose.

- 35 Comme groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, on peut notamment citer les groupes méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle, n-butyle, t-butyle, isobutyle, sec-butyle.  
R est de préférence un groupe méthyle.

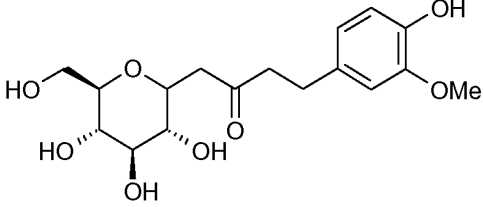
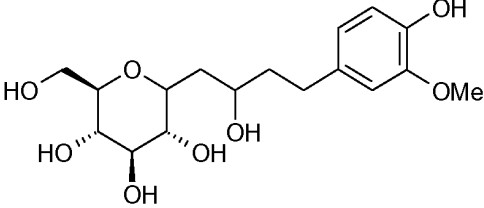
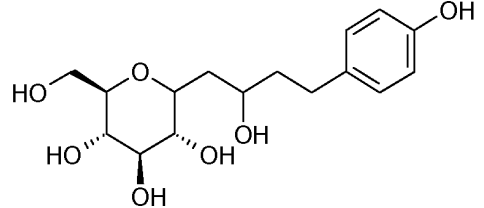
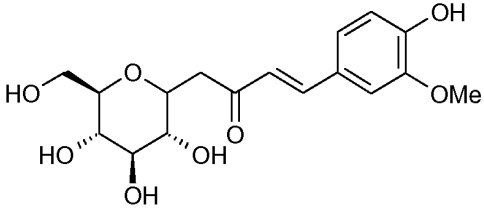
De préférence, - -A-B- désigne –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- .

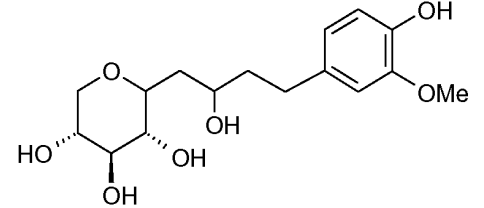
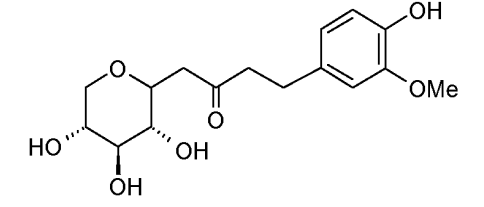
40

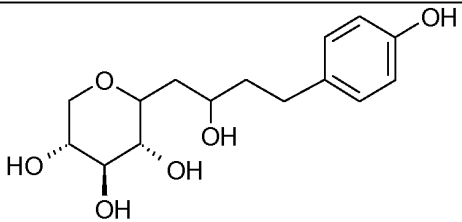
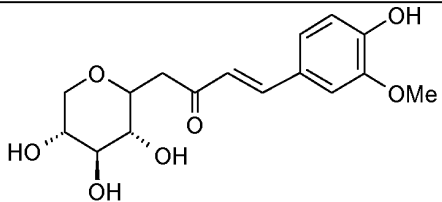
De préférence, -D-X- désigne un groupement –CH(OH)- .

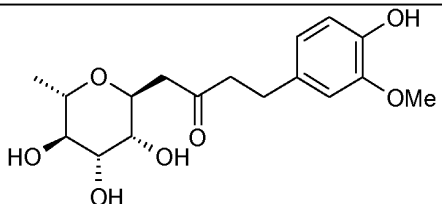
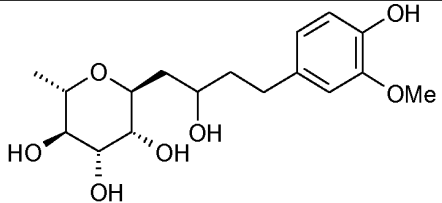
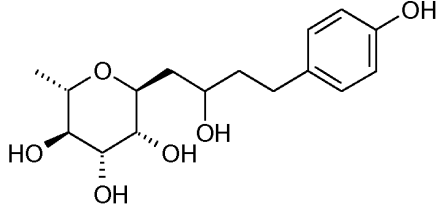
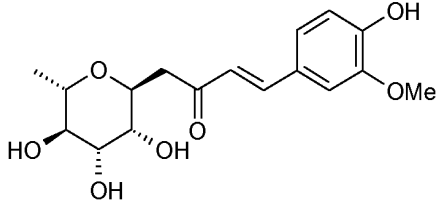
De préférence, Y désigne H ou –OMe.

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

Composé	S = D-Glucose
1	 <p>Chemical structure of 1-O-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl-D-glucopyranoside. It consists of a D-glucopyranose ring with a hydroxyl group at C1 linked to a 1-phenylethanol moiety. The phenyl ring has hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a methoxy group at the 2 position.</p>
2	 <p>Chemical structure of 1-O-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl-D-glucopyranoside. It consists of a D-glucopyranose ring with a hydroxyl group at C1 linked to a 1-phenylethanol moiety. The phenyl ring has hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a methoxy group at the 2 position.</p>
3	 <p>Chemical structure of 1-O-(4-hydroxyphenyl)ethyl-D-glucopyranoside. It consists of a D-glucopyranose ring with a hydroxyl group at C1 linked to a 1-phenylethanol moiety. The phenyl ring has a hydroxyl group at the 4 position.</p>
4	 <p>Chemical structure of 1-O-(3,4-dihydroxyphenyl)ethynyl-D-glucopyranoside. It consists of a D-glucopyranose ring with a hydroxyl group at C1 linked to an ethynyl group, which is further linked to a 3,4-dihydroxyphenyl ring with a methoxy group at the 2 position.</p>

Composé	S= L-Xylose
5	 <p>Chemical structure of 1-O-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl-L-xylopyranoside. It consists of an L-xylopyranose ring with a hydroxyl group at C1 linked to a 1-phenylethanol moiety. The phenyl ring has hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a methoxy group at the 2 position.</p>
6	 <p>Chemical structure of 1-O-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl-L-xylopyranoside. It consists of an L-xylopyranose ring with a hydroxyl group at C1 linked to a 1-phenylethanol moiety. The phenyl ring has hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a methoxy group at the 2 position.</p>

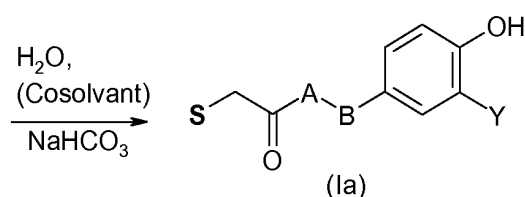
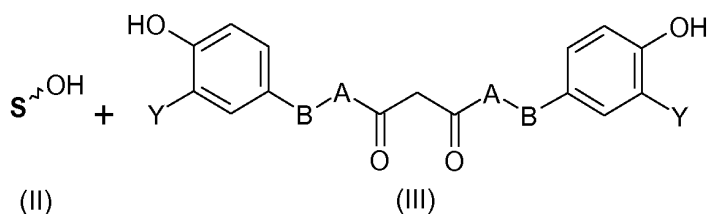
7	
8	

Composé	S = L-Rhamnose
9	
10	
11	
12	

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



Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les schémas I et II ci-après :



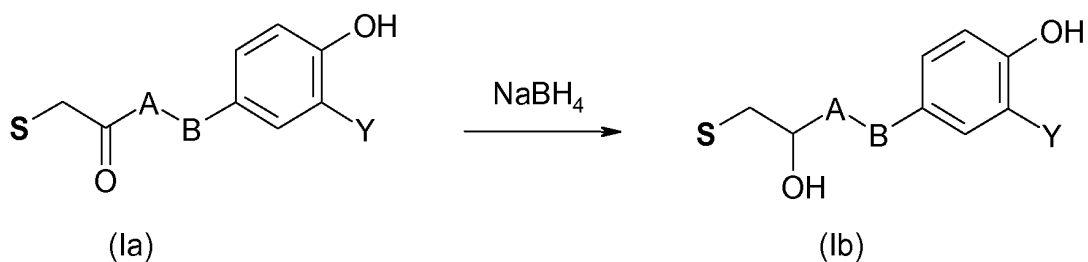
5

Schéma I

par réaction d'un sucre de formule (II) (correspondant au monosaccharide correspondant au groupement S) avec un composé de formule (III) dans lequel A, B et Y ont la même signification que celle décrite précédemment pour les composés de formule (I), notamment à une température comprise entre 45 et 95 °C (de préférence à 90°C), dans l'eau, ou un mélange eau/éthanol ou un mélange eau/dioxane, en présence d'une base telle que l'hydrogencarbonate de sodium, la soude ou l'hydroxyde de lithium, notamment pendant 1 à 20 heures.

On obtient ainsi le composé cétonique (Ia) correspondant à un composé de formule (I) dans laquelle D-X représente C=O.

20 Le composé (Ib) hydroxylé (composé (I) pour lequel D-X = CH-OH) peut être obtenu selon le schéma II :



25

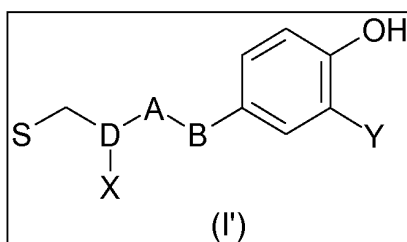
Schéma II

dans lequel le composé la est réduit notamment en présence de borohydrure de sodium dans l'eau, ou un mélange eau/éthanol ou un mélange eau/dioxane, à la température ambiante (25 °C), notamment pendant 1 à 20 heures.

- 5 Le produit brut obtenu peut être purifié par exemple sur gel de silice ou par recristallisation, de manière à obtenir le produit recherché.

Les composés (I) ont une bonne solubilité dans l'eau à la température ambiante.

- 10 L'invention a également pour objet les composés nouveaux de formule (I')



- 15 correspondants aux composés de formule (I) décrits précédemment pour lesquels X est un monosaccharide à l'exception du xylose.

Pour les composés de formule (I') :

De préférence, S désigne un monosaccharide choisi parmi le glucose et le rhamnose.

- 20 En particulier, S désigne un monosaccharide choisi parmi le D-glucose et le L-rhamnose.

Préférentiellement, S désigne le glucose. En particulier, S désigne le D-glucose.

R est de préférence un groupe méthyle.

25

De préférence, -A-B- désigne  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

De préférence, -D-X- désigne un groupement  $-\text{CH}(\text{OH})-$ .

- 30 De préférence, Y désigne H ou  $-\text{OMe}$ .

Comme composés de formule (I'), on peut utiliser les composés 1 à 4 et 9 à 12 décrits précédemment.

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

Le composé de formule (I') ou (I) peut être présent dans la composition, en une quantité qui peut être comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 à 5%

en poids, notamment entre 0,5 à 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.

5 L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques, comprenant l'application sur lesdites matières kératiniques, d'une composition comprenant un composé de formule (I') telle que définie précédemment.

10 En particulier, le procédé de traitement vise à protéger les matières kératiniques du stress oxydatif, en particulier des effets des rayonnements UV.

En particulier, le procédé de traitement vise à prévenir les signes du vieillissement cutané.

15 Il vise également à prévenir la pigmentation de la peau induite par un stress oxydatif, en particulier par les rayonnements UV.

Il vise également à prévenir et/ou améliorer l'aspect terne du cheveu, et/ou améliorer la vigueur et/ou l'apparence du cheveu.

20 L'invention porte aussi sur un procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques, pour protéger les matières kératiniques des effets du stress oxydatif, en particulier des effets des rayonnements UV, comprenant l'application sur les matières kératiniques d'une composition comprenant un composé C-glycoside de formule (I') telle que définie précédemment.

25 Elle porte encore sur un procédé de traitement cosmétique de la peau destiné à prévenir et/ou traiter le vieillissement cutané induit par un stress oxydatif comprenant au moins une étape consistant à appliquer sur une peau présentant des signes de vieillissement cutané induits par un stress oxydatif au moins une composition comprenant  
30 composé C-glycoside de formule (I') telle que définie précédemment.

En particulier, le procédé selon l'invention vise à prévenir et/ou diminuer les tâches pigmentaires de la peau, en particulier les lentigo actiniques ; éclaircir la peau ; prévenir le teint terne et/ou le teint gris et/ou améliorer l'éclat et/ou l'uniformité du teint ;  
35 améliorer la radiance et/ou la transparence de la peau ; améliorer la douceur, la souplesse et/ou l'élasticité de la peau ; et/ou prévenir et/ou diminuer les rides et/ou ridules.

La composition comprend en outre un milieu physiologiquement acceptable, qui est préférentiellement un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement, notamment dermatologiquement, acceptable, c'est-à-dire sans odeur, couleur ou aspect désagréable, et qui ne génère pas de picotement, tiraillement ou rougeur inacceptable pour l'utilisateur. En particulier la composition est adaptée à une application topique sur les matières kératiniques, en particulier sur la peau.

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

La composition selon l'invention peut alors comprendre tous les adjuvants usuellement employés dans le domaine d'application envisagée.

On peut notamment citer l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools en C1-C6 et les esters d'acide carboxylique en C2-C10; les huiles carbonées et/ou siliconées, d'origine minérale, animale et/ou végétale; l'eau, les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants, les co-émulsionnants; les actifs cosmétiques ou dermatologiques, les filtres UV, les polymères, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

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

Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse ou dans la phase aqueuse de la composition, ou dans des vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis par l'homme du métier de manière telle que les propriétés avantageuses des composés selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

Comme émulsionnants et co-émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

Comme gélifiants ou épaississants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxy-vinylés (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acryla-

tes/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommages naturelles et les argiles; comme gélifiants ou épaississants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, et la silice hydrophobe.

5

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

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

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

Les agents photoprotecteurs organiques peuvent être notamment choisis parmi les dérivés de dibenzoylméthane ; les anthranilates ; les dérivés cinnamiques ; les dérivés salicyliques, les dérivés du camphre ; les dérivés de la benzophénone; les dérivés  
35 de  $\beta,\beta$ -diphénylacrylate ; les dérivés de triazine autres que ceux de formule (I) ; les dérivés de benzalmalonate notamment ceux cités dans le brevet US5624663 ; les dérivés de benzimidazole ; les imidazolines ; les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque (PABA) ; les dérivés de benzotriazole ; les dérivés de méthylène bis-(hydroxyphényl benzotriazole) tels que décrits dans les demandes US5,237,071, US  
40 5,166,355, GB2303549, DE 197 26 184 et EP893119 ; les dérivés de benzoxazole tels que décrits dans les demandes de brevet EP0832642, EP1027883, EP1300137

et DE10162844 ; les polymères filtres et silicones filtres tels que ceux décrits notamment dans la demande WO-93/04665 ; les dimères dérivés d' $\alpha$ -alkylstyrène tels que ceux décrits dans la demande de brevet DE19855649 ; les 4,4-diarylbutadiènes tels que décrits dans les demandes EP0967200, DE19746654, DE19755649, EP-A-1008586, EP1133980 et EP133981 ; les dérivés de mérocyanine tels que ceux décrits dans les demandes WO04006878, WO05058269 et WO06032741 ; les filtres indanylidènes de brevet EP-A-0823418 et EP-A-1341752.

Comme exemples de filtres UV organiques, on peut citer ceux désignés ci-dessous sous leur nom INCI :

Dérivés de dibenzoylméthane

Butyl Methoxy Dibenzoylmethane, proposé à la vente sous la dénomination commerciale de "PARSOL 1789" par la Société DSM NUTRITIONAL PRODUCTS

15

Dérivés de l'acide para-aminobenzoïque :

PABA,

Ethyl PABA,

Ethyl Dihydroxypropyl PABA,

20 Ethylhexyl Diméthyl PABA vendu notamment sous le nom « ESCALOL 507 » par ISP,  
Glyceryl PABA,  
PEG-25 PABA vendu sous le nom « UVINUL P25 » par BASF,

Dérivés salicyliques :

25 Homosalate vendu sous le nom « Eusolex HMS » par Rona/EM Industries,  
Ethylhexyl Salicylate vendu sous le nom « NEO HELIOPAN OS » par Symrise,  
Dipropyleneglycol Salicylate vendu sous le nom « DIPSAL » par SCHER,  
TEA Salicylate, vendu sous le nom « NEO HELIOPAN TS » par Symrise,

30 Dérivés cinnamiques :

Ethylhexyl Methoxycinnamate vendu notamment sous le nom commercial « PARSOL MCX » par DSM NUTRITIONAL PRODUCTS

Isopropyl Methoxy cinnamate,

Isoamyl Methoxy cinnamate vendu sous le nom commercial « NEO HELIOPAN E 1000 » par Symrise,

35

Cinoxate,

DEA Methoxycinnamate,

Diisopropyl Methylcinnamate,

Glyceryl Ethylhexanoate Dimethoxycinnamate

40

Dérivés de mérocyanine

Octyl-5-N,N-diethylamino-2-phenylsulfonyl-2,4-pentadienoate

Dérivés de  $\beta,\beta$ -diphénylacrylate :

Octocrylene vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL N539 » par BASF,  
 Etocrylene, vendu notamment sous le nom commercial « UVINUL N35 » par BASF,

5

Dérivés de la benzophénone :

Benzophenone-1 vendu sous le nom commercial « UVINUL 400 » par BASF,

Benzophenone-2 vendu sous le nom commercial « UVINUL D50 » par BASF

10 Benzophenone-3 ou Oxybenzone, vendu sous le nom commercial « UVINUL M40 »  
 par BASF,

Benzophenone-4 vendu sous le nom commercial « UVINUL MS40 » par BASF,

Benzophenone-5

Benzophenone-6 vendu sous le nom commercial « Helisorb 11 » par Norquay

15 Benzophenone-8 vendu sous le nom commercial « Spectra-Sorb UV-24 » par Ameri-  
 can Cyanamid

Benzophenone-9 vendu sous le nom commercial « UVINUL DS-49 » par BASF,

Benzophenone-12

20 2-(4-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)-benzoate de n-hexyle vendu sous le nom com-  
 mercial « UVINUL A + » ou sous forme de mélange avec l'octylmethoxycinnamate sous  
 le nom commercial « UVINUL A + B » par BASF,

Dérivés du benzylidène camphre :

3-Benzylidene camphor fabriqué sous le nom « MEXORYL SD » par CHIMEX,

4-Methylbenzylidene camphor vendu sous le nom « EUSOLEX 6300 » par MERCK ,

25 Benzylidene Camphor Sulfonic Acid fabriqué sous le nom « MEXORYL SL » par  
 CHIMEX,

Camphor Benzalkonium Methosulfate fabriqué sous le nom « MEXORYL SO » par  
 CHIMEX,

30 Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid fabriqué sous le nom « MEXORYL SX »  
 par CHIMEX,

Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor fabriqué sous le nom « MEXORYL SW »  
 par CHIMEX,

Dérivés du phenyl benzimidazole :

35 Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid vendu notamment sous le nom commercial  
 « EUSOLEX 232 » par MERCK,

Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetra-sulfonate vendu sous le nom commercial  
 « NEO HELIOPAN AP » par Symrise,

40 Dérivés de benzotriazole :

Drometrisole Trisiloxane vendu sous le nom « Silatrisole » par RHODIA CHIMIE  
 Méthylène bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphénol, vendu sous forme solide sous le  
 nom commercial « MIXXIM BB/100 » par FAIRMOUNT CHEMICAL ou sous forme  
 micronisé en dispersion aqueuse sous le nom commercial « TINOSORB M » par CIBA  
 5 SPECIALTY CHEMICALS,

Dérivés de triazine :

- Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine vendu sous le nom commercial  
 «TINOSORB S » par CIBA GEIGY,
- 10 Ethylhexyl triazone vendu notamment sous le nom commercial «UVINUL T150 » par  
 BASF,  
 Diethylhexyl Butamido Triazone vendu sous le nom commercial « UVASORB HEB »  
 par SIGMA 3V,  
 2,4-bis-(4'-amino benzalmalonate de n-butyle)-6-[(3-{1,3,3,3-tetramethyl-1-  
 15 [(trimethylsilyl)oxy]disiloxanyl}propyl)amino]-s- triazine,  
 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonate de diisobutyle)-s- triazine,  
 2,4,6-tris(4'-amino benzalmalonate de dinéopentyle)-s-triazine,  
 2,4-bis(4'-amino benzalmalonate de dinéopentyle)-6-(4'-aminobenzoate de n-butyle)-  
 s-triazine
- 20 les filtres triazines symétriques décrits dans le brevet US6,225,467, la demande  
 WO2004/085412 (voir composés 6 et 9) ou le document « Symetrical Triazine Deriva-  
 tives » IP.COM Journal , IP.COM INC WEST HENRIETTA, NY, US (20 septembre  
 2004) notamment les 2,4,6-tris-(biphényl)-1,3,5-triazines (en particulier la 2,4,6-  
 tris(biphenyl-4-yl-1,3,5-triazine) et la 2,4,6-tris(terphenyl)-1,3,5-triazine qui est repris  
 25 dans les demandes de Beiersdorf WO06/035000, WO06/034982, WO06/034991,  
 WO06/035007, WO2006/034992, WO2006/034985.

Dérivés anthraniliques :

- Menthyl anthranilate vendu sous le nom commercial commercial « NEO HELIOPAN  
 30 MA » par Symrise,

Dérivés d'imidazolines :

Ethylhexyl Dimethoxybenzylidene Dioxoimidazoline Propionate,

- 35 Dérivés du benzalmalonate :

Di-néopentyl 4'-méthoxybenzalmalonate

Polyorganosiloxane à fonctions benzalmalonate comme le Polysilicone-15 vendu  
 sous la dénomination commerciale « PARSOL SLX » par DSM NUTRITIONAL  
 PRODUCTS

- 40

Dérivés de 4,4-diarylbutadiène :



1,1-dicarboxy (2,2'-diméthyl-propyl)-4,4-diphénylbutadiène

Dérivés de benzoxazole :

- 2,4-bis-[5-1(diméthylpropyl)benzoxazol-2-yl-(4-phenyl)-imino]-6-(2-ethylhexyl)-imino-  
 5 1,3,5-triazine vendu sous le nom d'Uvasorb K2A par Sigma 3V  
 et leurs mélanges.

Les filtres organiques complémentaires préférentiels sont choisis parmi

- Ethylhexyl Methoxycinnamate
- 10 Homosalate  
 Ethylhexyl Salicylate,  
 Octocrylene,  
 Butyl Methoxy Dibenzoylmethane  
 Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid
- 15 Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetra-sulfonate  
 Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid,  
 Benzophenone-3  
 2-(4-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)-benzoate de n-hexyle  
 4-Methylbenzylidene camphor,
- 20 Ethylhexyl triazone,  
 Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine ,  
 Diethylhexyl Butamido Triazone,  
 2,4-bis-(4'-amino benzalmalonate de n-butyle)-6-[(3-{1,3,3,3-tetraméthyl-1-  
 [(triméthylsilyl)oxy]disiloxanyl}propyl)amino]-s- triazine,
- 25 2,4,6-tris(biphenyl-4-yl-1,3,5-triazine ,  
 2,4,6-tris(4'-amino benzalmalonate de dinéopentyle)-s-triazine ,  
 2,4,6-tris-(4'-amino benzalmalonate de diisobutyle)-s- triazine,  
 2,4-bis(4'-amino benzalmalonate de dinéopentyle)-6-(4'-aminobenzoate de n-butyle)-  
 s-triazine,
- 30 Méthylène bis-Benzotriazolyl Tetraméthylbutylphénol,  
 Drometrizole Trisiloxane  
 Polysilicone-15  
 Di-néopentyl 4'-méthoxybenzalmalonate  
 1,1-dicarboxy (2,2'-diméthyl-propyl)-4,4-diphénylbutadiène
- 35 2,4-bis-[5-1(diméthylpropyl)benzoxazol-2-yl-(4-phenyl)-imino]-6-(2-ethylhexyl)-imino-  
 1,3,5-triazine  
 et leurs mélanges.

Les filtres inorganiques sont choisis parmi des pigments d'oxydes métalliques enro-  
 40 bés ou non dont la taille moyenne des particules primaires est préférentiellement  
 comprise entre 5 nm et 100 nm (de préférence entre 10 nm et 50 nm) comme par

exemple des pigments d'oxyde de titane (amorphe ou cristallisé sous forme rutilé et/ou anatase), de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium qui sont tous des agents photoprotecteurs UV bien connus en soi.

5 Les pigments peuvent être enrobés ou non enrobés.

Les pigments enrobés sont des pigments qui ont subi un ou plusieurs traitements de surface de nature chimique, électronique, mécano-chimique et/ou mécanique avec des composés tels que décrits par exemple dans *Cosmetics & Toiletries*, Février 1990, Vol. 105, p. 53-64, tels que des aminoacides, de la cire d'abeille, des acides gras, des alcools gras, des tensio-actifs anioniques, des lécithines, des sels de sodium, potassium, zinc, fer ou aluminium d'acides gras, des alcoxydes métalliques (de titane ou d'aluminium), du polyéthylène, des silicones, des protéines (collagène, élastine), des alcanolamines, des oxydes de silicium, des oxydes métalliques ou de l'hexamétophosphate de sodium.

De façon connue, les silicones sont des polymères ou oligomères organo-siliciés à structure linéaire ou cyclique, ramifiée ou réticulée, de poids moléculaire variable, obtenus par polymérisation et/ou polycondensation de silanes convenablement fonctionnalisés, et constitués pour l'essentiel par une répétition de motifs principaux dans lesquels les atomes de silicium sont reliés entre eux par des atomes d'oxygène (liaison siloxane), des radicaux hydrocarbonés éventuellement substitués étant directement liés par l'intermédiaire d'un atome de carbone sur lesdits atomes de silicium.

25 Le terme "silicones" englobe également les silanes nécessaires à leur préparation, en particulier, les alkyl silanes.

Les silicones utilisées pour l'enrobage des pigments convenant à la présente invention sont de préférence choisies dans le groupe contenant les alkyl silanes, les polydialkylsiloxanes, et les polyalkylhydrogénosiloxanes. Plus préférentiellement encore, les silicones sont choisies dans le groupe contenant l'octyl triméthyl silane, les polydiméthylsiloxanes et les polyméthylhydro-génosiloxanes.

Bien entendu, les pigments d'oxydes métalliques avant leur traitement par des silicones, peuvent avoir été traités par d'autres agents de surface, en particulier par de l'oxyde de cérium, de l'alumine, de la silice, des composés de l'aluminium, des composés du silicium, ou leurs mélanges.

Les pigments enrobés sont plus particulièrement des oxydes de titane enrobés :  
40 - de silice tels que le produit "SUNVEIL" de la société IKEDA et le produit "Eusolex T-AVO" de la société MERCK

- de silice et d'oxyde de fer tels que le produit "SUNVEIL F" de la société IKEDA,
- de silice et d'alumine tels que les produits "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 SA" et "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 SA" de la société TAYCA, "TIOVEIL" de la société TIOXIDE, et « Mirasun TiW 60 » de la société Rhodia,
- 5 - d'alumine tels que les produits "TIPAQUE TTO-55 (B)" et "TIPAQUE TTO-55 (A)" de la société ISHIHARA, et "UVT 14/4" de la société KEMIRA,
- d'alumine et de stéarate d'aluminium tels que le produit "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 TV, MT 100 TX, MT 100 Z, MT-01 de la société TAYCA, les produits "Solaveil CT-10 W", "Solaveil CT 100" et "Solaveil CT 200" de la société UNIQEMA,
- 10 - de silice, d'alumine et d'acide alginique tel que le produit " MT-100 AQ" de la société TAYCA,
- d'alumine et de laurate d'aluminium tel que le produit "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 S" de la société TAYCA,
- d'oxyde de fer et de stéarate de fer tels que le produit "MICROTITANIUM DIOXIDE
- 15 MT 100 F" de la société TAYCA,
- d'oxyde de zinc et de stéarate de zinc tels que le produit "BR351" de la société TAYCA,
- de silice et d'alumine et traités par une silicone tels que les produits "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 600 SAS", "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 SAS" ou "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 SAS" de la société TAYCA,
- 20 - de silice, d'alumine, de stéarate d'aluminium et traités par une silicone tels que le produit "STT-30-DS" de la société TITAN KOGYO,
- de silice et traité par une silicone tel que le produit "UV-TITAN X 195" de la société KEMIRA, ou le produit SMT-100 WRS de la société TAYCA.
- 25 - d'alumine et traités par une silicone tels que les produits "TIPAQUE TTO-55 (S)" de la société ISHIHARA, ou "UV TITAN M 262" de la société KEMIRA,
- de triéthanolamine tels que le produit "STT-65-S" de la société TITAN KOGYO,
- d'acide stéarique tels que le produit "TIPAQUE TTO-55 (C)" de la société ISHIHARA,
- d'hexamétaphosphate de sodium tels que le produit
- 30 "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 150 W" de la société TAYCA.

D'autres pigments d'oxyde de titane traités avec une silicone sont de préférence le  $TiO_2$  traité par l'octyl triméthyl silane et dont la taille moyenne des particules élémentaires est comprise entre 25 et 40 nm tel que celui vendu sous la dénomination commerciale "T 805" par la société DEGUSSA SILICES, le  $TiO_2$  traité par un polydiméthylsiloxane et dont la taille moyenne des particules élémentaires est de 21 nm tel que celui vendu sous la dénomination commerciale "70250 Cardre UF  $TiO_2Si_3$ " par la société CARDRE, le  $TiO_2$  anatase/rutile traité par un polydiméthylhydrogénosiloxane et dont la taille moyenne des particules élémentaires est de 25 nm tel que celui vendu

35

40 sous la dénomination commerciale "MICRO TITANIUM DIOXYDE USP GRADE HYDROPHOBIC" par la société COLOR TECHNIQUES.

- Les pigments d'oxyde de titane non enrobés sont par exemple vendus par la société TAYCA sous les dénominations commerciales "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 B" ou "MICROTITANIUM DIOXIDE MT600 B", par la société DEGUSSA sous la dé-
- 5 nomination "P 25", par la société WACKHER sous la dénomination "Oxyde de titane transparent PW", par la société MIYOSHI KASEI sous la dénomination "UFTR", par la société TOMEN sous la dénomination "ITS" et par la société TIOXIDE sous la dénomination "TIOVEIL AQ".
- 10 Les pigments d'oxyde de zinc non enrobés, sont par exemple
- ceux commercialisés sous la dénomination "Z-cote" par la société Sunsmart ;
  - ceux commercialisés sous la dénomination "Nanox" par la société Elementis ;
  - ceux commercialisés sous la dénomination "Nanogard WCD 2025" par la société Nanophase Technologies ;
- 15 Les pigments d'oxyde de zinc enrobés sont par exemple
- ceux commercialisés sous la dénomination « Z-COTE HP1 » par la société SUNSMART (ZnO enrobé diméthicone) ;
  - ceux commercialisés sous la dénomination "Oxide zinc CS-5" par la société Toshiba
- 20 (ZnO enrobé par polyméthylhydrogènesiloxane) ;
- ceux commercialisés sous la dénomination "Nanogard Zinc Oxide FN" par la société Nanophase Technologies (en dispersion à 40% dans le Finsolv TN, benzoate d'alcools en C12-C15) ;
  - ceux commercialisés sous la dénomination "DAITOPERSION ZN-30" et
- 25 "DAITOPERSION Zn-50" par la société Daito (dispersions dans cyclopolyméthylsiloxane /polydiméthylsiloxane oxyéthyléné, contenant 30% ou 50% de nano-oxydes de zinc enrobés par la silice et le polyméthylhydrogènesiloxane) ;
- ceux commercialisés sous la dénomination "NFD Ultrafine ZnO" par la société Daikin (ZnO enrobé par phosphate de perfluoroalkyle et copolymère à base de perfluoroalkyléthyle en dispersion dans du cyclopentasiloxane) ;
- 30 - ceux commercialisés sous la dénomination "SPD-Z1" par la société Shin-Etsu (ZnO enrobé par polymère acrylique greffé silicone, dispersé dans cyclodiméthylsiloxane) ;
- ceux commercialisés sous la dénomination "Escalol Z100" par la société ISP (ZnO traité alumine et dispersé dans le mélange methoxycinnamate d'ethylhexyle / copoly-
- 35 mère PVP-hexadecene / methicone) ;
- ceux commercialisés sous la dénomination "Fuji ZnO-SMS-10" par la société Fuji Pigment (ZnO enrobé silice et polyméthylsilésiloxane) ;
  - ceux commercialisés sous la dénomination "Nanox Gel TN" par la société Elementis (ZnO dispersé à 55% dans du benzoate d'alcools en C12-C15 avec polycondensat
- 40 d'acide hydroxystéarique).

Les pigments d'oxyde de cérium non enrobé sont vendus par exemple sous la dénomination "COLLOIDAL CERIUM OXIDE" par la société RHONE POULENC.

Les pigments d'oxyde de fer non enrobés sont par exemple vendus par la société  
5 ARNAUD sous les dénominations "NANOGARD WCD 2002 (FE 45B)",  
"NANOGARD IRON FE 45 BL AQ", "NANOGARD FE 45R AQ", "NANOGARD WCD  
2006 (FE 45R)", ou par la société MITSUBISHI sous la dénomination "TY-220".

Les pigments d'oxyde de fer enrobés sont par exemple vendus par la société  
10 ARNAUD sous les dénominations "NANOGARD WCD 2008 (FE 45B FN)",  
"NANOGARD WCD 2009 (FE 45B 556)", "NANOGARD FE 45 BL 345",  
"NANOGARD FE 45 BL", ou par la société BASF sous la dénomination "OXYDE DE  
FER TRANSPARENT".

15 On peut également citer les mélanges d'oxydes métalliques, notamment de dioxyde  
de titane et de dioxyde de cérium, dont le mélange équipondéral de dioxyde de titane  
et de dioxyde de cérium enrobés de silice, vendu par la société IKEDA sous la déno-  
mination "SUNVEIL A", ainsi que le mélange de dioxyde de titane et de dioxyde de  
zinc enrobé d'alumine, de silice et de silicone tel que le produit "M 261" vendu par la  
20 société KEMIRA ou enrobé d'alumine, de silice et de glycérine tel que le produit "M  
211" vendu par la société KEMIRA.

Les filtres UV sont généralement présents dans les compositions selon l'invention  
dans des proportions allant de 0,01 à 20% en poids par rapport au poids total de la  
25 composition, et de préférence allant de 0,1 à 10% en poids par rapport au poids total  
de la composition.

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

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

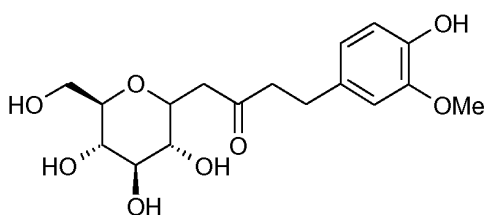
Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80% en poids, de préférence de 8 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsifiant et le co-émulsifiant peuvent être présents en une proportion allant de 0,3 à 30% en poids, et de préférence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

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

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

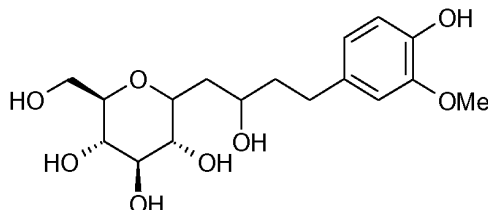
L'invention est illustrée plus en détail par les exemples non limitatifs suivants.

**Exemple 1 : Synthèse du 1-(C-β-D-glucopyranosyl) 4-(3-méthoxy 4-hydroxy phényl)-butan-2-one (composé 1)**



3,6 mmol de glucose ont été solubilisés dans 25 ml d'un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH (dans un rapport volumique ou massique ¼ ); après solubilisation, 5,4 mmol de tétrahydrocurcumine (1,5eqv) ont été ajoutés, puis 14 mmol (4 eqv) d'hydrogénocarbonate de sodium ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant 12 heures à 90°C. Le milieu réactionnel a ensuite été concentré pour conduire à un mélange huileux jaune qui a été solubilisé par 30 ml d'eau et extrait par 3 X 30ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis par 3 x 30 ml d'éther diéthylique. La phase aqueuse a été concentrée puis filtrée sur cake de silice, éluée par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10. On a obtenu le composé 1 avec un rendement de 68 %. Les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont conformes à la structure attendue.

**Exemple 2 : Synthèse du 1-(C-β-D-glucopyranosyl) 4-(3-méthoxy 4-hydroxy phényl)-butane-1-ol (composé 2)**

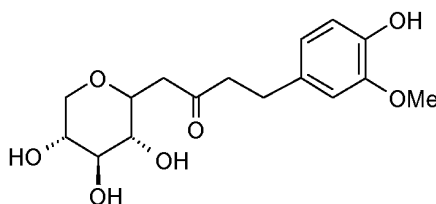


5

3 mmol (1,1g) du composé 1 de l'exemple 1 ont été solubilisés dans 30 ml de méthanol, puis 4 mmol (1,3 eqv) de NaBH<sub>4</sub> ont été ajoutés et le mélange a été agité pendant 3 heures à la température ambiante (23 °C). 30 ml d'acétone ont ensuite été additionnés et l'agitation du milieu réactionnel a été maintenue 1 heure à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été filtré sur lit de silice, élué par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (8/2). Le filtrat a été concentré sous vide, repris par 20 ml d'eau puis acidifié à pH 2-3 par une solution aqueuse HCl 1N. Cette solution a ensuite été extraite par 2 X 30ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis par 2 X 30ml d'éther diéthylique. Les phases aqueuses ont été réunies, concentrées puis purifiées sur gel de silice éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1); l'huile jaune obtenue a été reprise par un minimum d'eau pour être lyophilisée. On obtient alors le composé 2 sous forme de poudre blanche avec un rendement de 61 %. Les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont conformes à la structure attendue.

20

**Exemple 3 : Synthèse du 1-(C-β-D-xylopyranosyl) 4-(3-méthoxy 4-hydroxy phényl)-butan-2-one (composé 6)**



25

Dans 50 ml de méthanol anhydre, on a fait réagir 5 g (1 eq) de C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one, avec du méthylate de sodium à 30% dans le méthanol (7.55 ml, 1.5 éq), puis on a ajouté 6.69 g (1.05 éq) de 4-benzyloxy-3-méthoxybenzaldehyde

30 Le milieu réactionnel a été agité pendant 15 heures à température ambiante (25 °C), puis a été dilué dans le dichlorométhane puis lavé avec une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique a ensuite été séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. L'huile marron claire obtenue a été purifiée sur gel de silice pour obtenir l'intermédiaire (B) correspondant (solide jaune pâle, rendement de 30%).

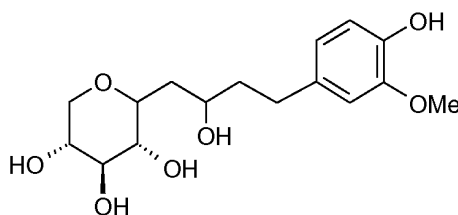
35 L'intermédiaire réactionnel (B) obtenu (2 g, 1 éq) a été solubilisé dans un mélange eau/éthanol (5 ml/50 ml). Le palladium sur charbon à 10% (400 mg, 0.78 équivalent) a ensuite été ajouté ainsi que le cyclohexène (10 ml, 20.5 équivalents). Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 5 heures, puis laissé refroidir à température am-

biante pour être filtré et concentré sous vide. On a ainsi obtenu 1,57 g (1,57 g, huile jaune légèrement verte) correspondant au composé 6.

5 Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

**Exemple 4 : Synthèse du 1-(C- $\beta$ -D-xylopyranosyl) 2-hydroxy 4-(3-méthoxy 4-hydroxy phényl)-butane (composé 5)**

10



15 Le composé 6 obtenu à l'exemple 3 (1.57 g, 1 éq) a été solubilisé dans l'éthanol (20 ml) puis le borohydrure de sodium (0.182 g, 1 éq) a été additionné par petites portions. Le milieu a été agité à température ambiante pendant 12 heures. Puis de l'acétone a été additionné pour détruire le borohydrure de sodium en excès, puis de l'acide chlorhydrique aqueux (1N) pour ajuster le pH à 2. Le milieu réactionnel a été concentré sous vide, et repris dans l'eau, puis lavé deux fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse a ensuite été extraite avec du butanol, et les phases organiques ont été réunies et concentrées sous vide. Le produit brut obtenu a été purifié sur gel de silice pour obtenir 0,53g (rendement de 34%) d'une huile légèrement jaune correspondant au composé 5 pur.

20  
25 Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et de masse sont conformes à la structure du produit attendu.

**Exemple 5 : Evaluation de l'activité anti-oxydante des composés de l'invention vis-à-vis d'un stress oxydatif UVA induit sur kératinocytes.**

30 La technique d'évaluation de l'activité anti-oxydante des composés utilisés selon l'invention est réalisée suivant une méthode bien connue (J. of Photochemistry and Photobiology B : Biology 57 (2000) 102-112 TOBI et al : Glutathione modulates the level of free radicals produced in UVA irradiated cells). Cette technique utilise une sonde fluorescente, marqueur du stress oxydatif global intracellulaire, la 2'-7'-Dichlorofluoresceine Diacétate (DCFH-DA).

**PRINCIPE**



L'utilisation de la DCFH-DA comme marqueur du stress oxydatif repose sur ses propriétés physico-chimiques. Il s'agit d'une molécule apolaire et non ionique capable de diffuser à travers les membranes cellulaires. Une fois à l'intérieur de la cellule, la DCFH-DA va être hydrolysée par des estérases intracellulaires en un composé non fluorescent : la DCFH ou 2,7-dichlorofluoresceine. En présence d'espèces activées de l'oxygène, la DCFH est rapidement oxydée en un composé hautement fluorescent : la DCF ou 2,7-dichlorofluorescéine.

### MODE OPERATOIRE

10

#### 1. Traitement des kératinocytes par un composé de formule (I)

A confluence, les kératinocytes sont incubés en présence du composé à tester de formule (I) pendant 24 heures à 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, dans le milieu de culture, selon un effet dose (3 concentrations).

15

#### 2. Incorporation de la DCFH-DA

Les kératinocytes, prétraités avec le composé testé, sont rincés puis incubés en présence de DCFH-DA à l'obscurité.

#### 20 3. Exposition aux UVA

A l'issue de cette incubation, la solution de DCFH-DA est éliminée, les cellules sont ensuite exposées à 2 J/cm<sup>2</sup> d'UVA.

Remarque : une plaque témoin non exposée est conservée à l'obscurité, à température ambiante.

25

#### 4. Mesure de la fluorescence

La fluorescence de la DCF est évaluée immédiatement après l'exposition aux UVA, par spectrofluorimétrie (excitation : 480nm ; émission : 530nm).

#### 30 5. Résultats :

Les résultats sont exprimés dans le Tableau 1 ci-dessous, en % de fluorescence par rapport aux cellules témoins exposées aux UVA. La mesure est effectuée sur 8 échantillons et on détermine la valeur moyenne.

Tableau 1

Composé de l'Exemple 2 ( $\mu\text{M}$ )	Moyenne	Ecart-type
0	100	0
3	80	10
30	81	4,5
100	79	14,6

- 5 Les résultats ci-dessus révèlent une activité antioxydante du composé de l'Exemple 2 vis-à-vis du stress oxydatif UVA induit avec environ 21 % de protection contre le stress oxydatif UVA-induit.

Ainsi, les composés de formule (I) selon l'invention induisent une photo-protection active de la peau par rapport au témoin non traité.

### **Exemple 6**

- On prépare une crème de soin du visage de type émulsion huile-dans-eau, comprenant (% en poids) :
- |                                      |          |
|--------------------------------------|----------|
| composé de l'exemple 2               | 0,005%   |
| stéarate de glycérol                 | 2%       |
| polysorbate 60 (Tween 60 de ICI)     | 1%       |
| acide stéarique                      | 1,4%     |
| 20 triéthanolamine                   | 0,7%     |
| carbomer                             | 0,4%     |
| fraction liquide du beurre de karité | 12%      |
| perhydrosqualène                     | 12%      |
| antioxydant                          | qs       |
| 25 parfum, conservateur              | qs       |
| eau                                  | qsp 100% |

Une composition similaire est préparée avec les composés des exemples 1 , 3 et 4.

- La composition après application sur le visage permet de protéger la peau du stress induit par les UV-A.

**Exemple 7**

On prépare un gel anti-âge pour la peau comprenant (% en poids) :

5	composé de l'exemple 2	2%
	hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules)	1%
	antioxydant	qs
	parfum, conservateur	qs
	isopropanol	40%
10	eau	qsp 100%

Une composition similaire est préparée avec le composé des exemples 1, 3 et 4.

La composition après application sur le visage permet de protéger la peau du stress induit par les UV-A.

**Exemple 8**

20 On prépare une composition solaire comprenant :

	- cyclohexa dimethylsiloxane	3 %
	- Mélange de diméthicone copolyol, de cyclopentasiloxane et d'eau (10/88/2) (DC 5225C de Dow Corning)	1 %
25	- mélange poly dimethylsiloxane alpha-omega dihydroxyle / cyclopenta dimethylsiloxane (14.7/85.3) (DOW CORNING 1501 FL de chez Dow Corning)	2 %
30	- dioxyde de titane 15 nm (MICRO TITANIUM DIOXIDE MT-100 T V de chez Tayca)	1 %
	- Copolymere acide acrylique/methacrylate de stearyle polymerisé dans un melange acetate d'ethyle/cyclohexane (PEMULEN TR-1 POLYMER de chez Noveon)	0,4 %
	Propylène glycol	6 %
	Glycerol	6 %
	Benzoate d'alcools C12/C15 (TEGOSOFT TN de chez Goldschmidt)	4 %
40	Butyl Methoxydibenzoylmethane	2,5 %
	Ethylhexyl Triazone	2 %

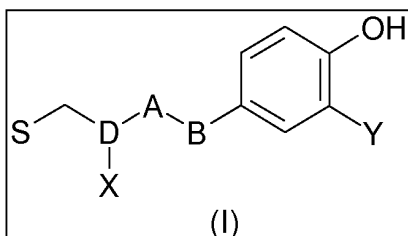
	2-cyano-3,3-diphenylacrylate de 2-ethyl hexyle	10 %
	Drometrizole trisiloxane	4 %
	Ethanol	18 %
5	Composé de l'exemple 2	0,5 %
	Eau	qsp
		100 %

Une composition similaire est préparée avec le composé des exemples 1, 3 et 4.

- 10 La composition après application sur le visage permet de protéger la peau du stress induit par les UV-A.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'un composé de formule (I) suivante :



5

dans laquelle :

- S désigne un monosaccharide ; la liaison S-CH<sub>2</sub>D représente une liaison de nature C-anomérique ;

10

- D-X désigne un groupement –CH(OH)- ou –CO- ;

- -A-B- désigne –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou –CH=CH-

15

- Y désigne un atome d'hydrogène ou un groupement –OR, R désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;

et leurs isomères optiques,

comme agent antioxydant.

20

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle, pour le composé (I) , :

- S désigne un monosaccharide choisi parmi le glucose, le xylose, le rhamnose ;

25

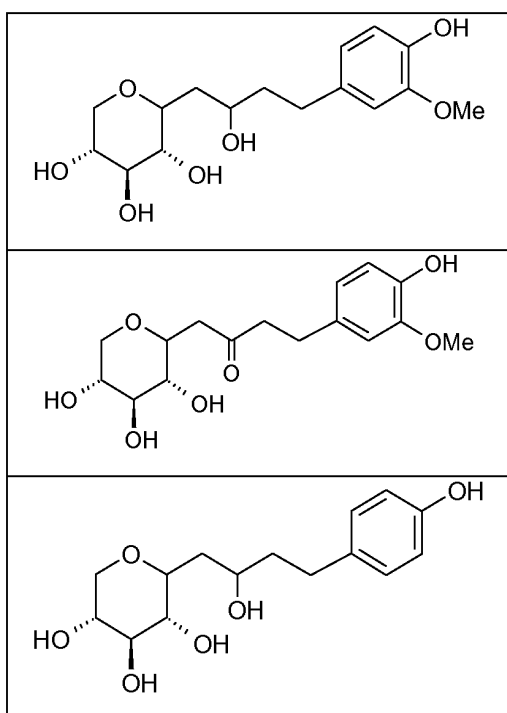
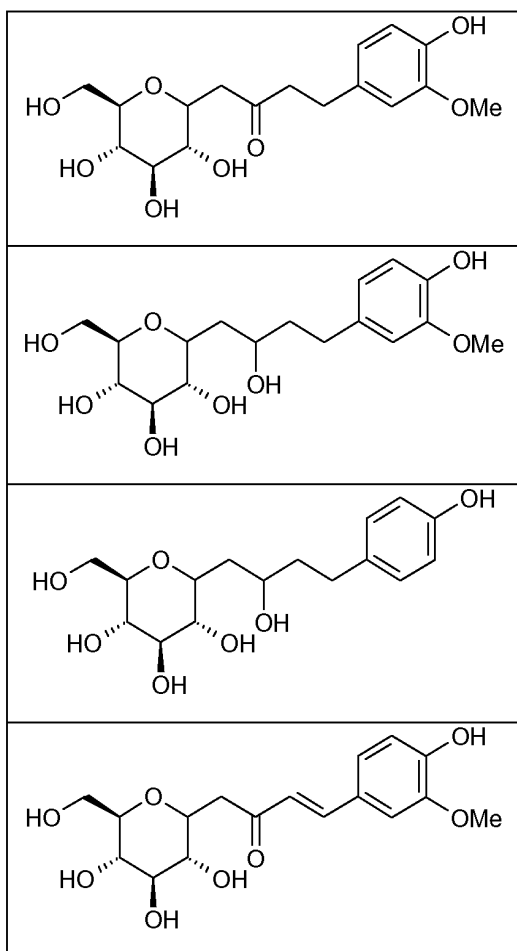
- D-X désigne un groupement –CH(OH)- ;

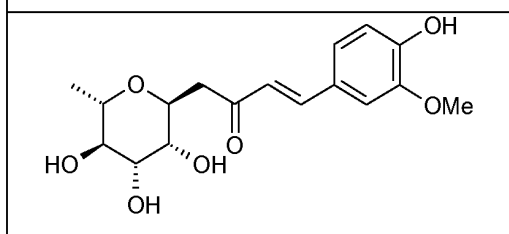
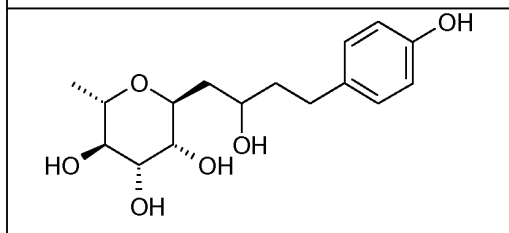
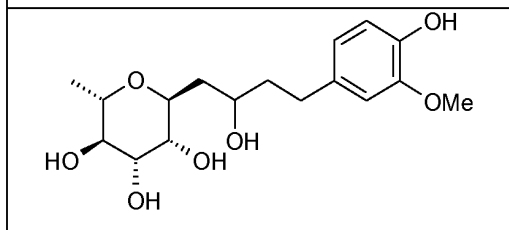
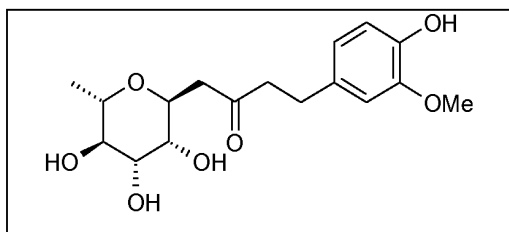
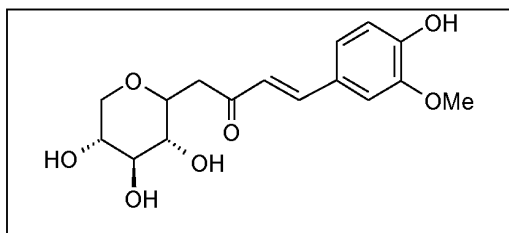
- -A-B- désigne –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ;

- Y désigne un atome d'hydrogène ou un groupement –OMe.

30

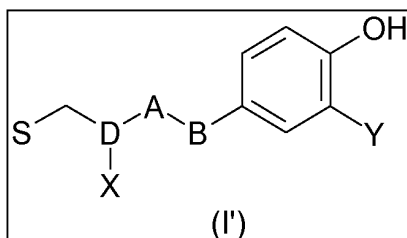
3. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le composé (I) est choisi parmi les composés suivants :





4. Composé de formule (I') suivante :

5



dans laquelle :

- S désigne un monosaccharide à l'exception du xylose ; la liaison S-CH<sub>2</sub>D re-

présente une liaison de nature C-anomérique ;

- D-X désigne un groupement  $-\text{CH}(\text{OH})-$  ou  $-\text{CO}-$  ;

5 - -A-B- désigne  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}=\text{CH}-$

- Y désigne un atome d'hydrogène ou un groupement  $-\text{OR}$ , R désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_4$  ;

et leurs isomères optiques,

10

5. Composé selon la revendication précédente, dans lequel :

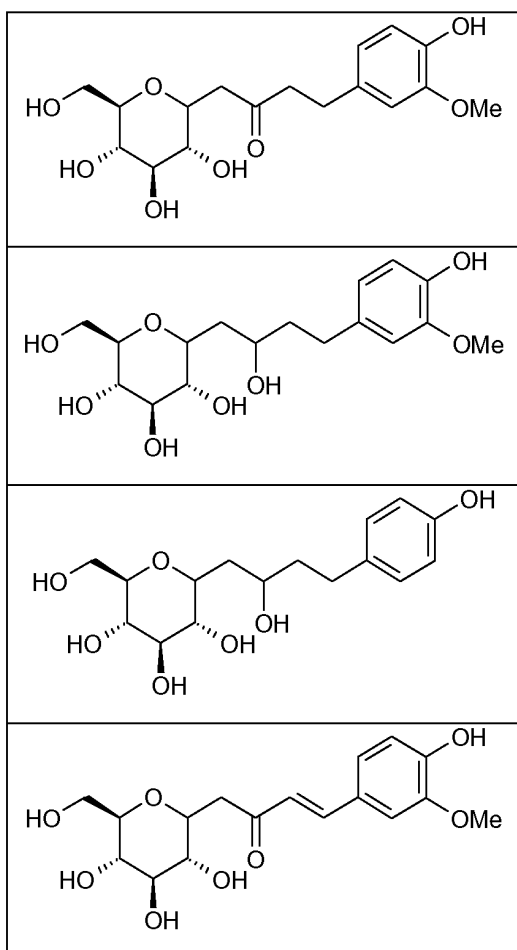
- S désigne un monosaccharide choisi parmi le glucose, le rhamnose ;

- D-X désigne un groupement  $-\text{CH}(\text{OH})-$  ;

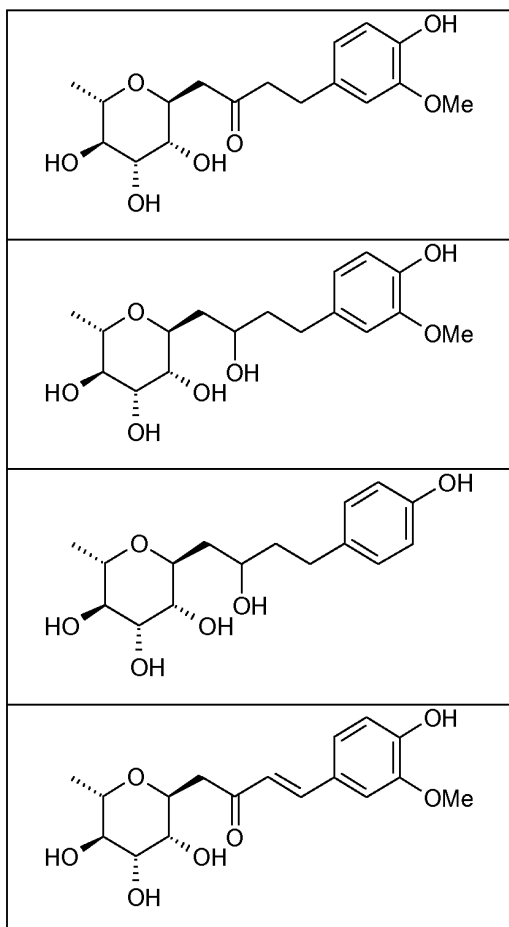
15 - -A-B- désigne  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ;

- Y désigne un atome d'hydrogène ou un groupement  $-\text{OMe}$ .

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, choisi parmi :







- 5 7. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un composé de formule (I') tel que défini dans l'une des revendications 4 à 6.
8. Composition selon la revendication précédente, dans laquelle le composé de formule (I') est présent, seul ou en mélange, en une quantité comprise entre 0,01 et 10% en poids, de préférence entre 0,1 à 5% en poids, notamment entre 0,5 à 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 10
9. Composition selon l'une des revendications 7 à 8, dans laquelle le milieu physiologiquement acceptable comprend au moins un adjuvant choisi parmi:
- 15 l'eau; les solvants organiques, notamment les alcools en C1-C6 et les esters d'acide carboxylique en C2-C10; les huiles carbonées et/ou siliconées, d'origine minérale, animale et/ou végétale; les cires, les pigments, les charges, les colorants, les tensioactifs, les émulsionnants, les co-émulsionnants ; les actifs cosmétiques ou dermatologiques, les filtres UV, les polymères, les gélifiants

hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les parfums, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur, les antioxydants.

5 10. Procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques, comprenant l'application sur lesdites matières kératiniques, d'une composition telle que définie à l'une des revendications 7 à 9.

10 11. Procédé selon la revendication précédente, destiné à protéger les matières kératiniques du stress oxydatif, en particulier des effets des rayonnements UV.

12. Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, pour prévenir et/ou traiter le vieillissement cutané induit par un stress oxydatif.

15 13. Procédé selon l'une des revendications 10 ou 11, pour prévenir la pigmentation de la peau induite par un stress oxydatif.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 737214  
FR 1054757

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 02/051828 A2 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]; BRETON LIONEL [FR]) 4 juillet 2002 (2002-07-04) * page 7 et revendication 1 * * page 1 * * revendication 24 *	1-13	C07H7/02 A61K8/60 A61Q19/08
Y	FR 2 899 588 A1 (OREAL [FR]) 12 octobre 2007 (2007-10-12) * pages 4-5 et revendication 1 * * page 4, ligne 9 - ligne 12 * * revendications 7, 11 *	1-13	
Y	FR 2 899 469 A1 (OREAL [FR]) 12 octobre 2007 (2007-10-12) * page 5 - page 6 * * revendications 1, 5-7 *	1-13	
Y	KUROYANAGI ET AL.: "New Diarylheptanoids from Alnus japonica and Their antioxidative Activity." CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 53, no. 12, 1 décembre 2005 (2005-12-01), pages 1519-1523, XP002599797 * page 1520; composés 1-3, 5 *	1-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61Q C07H
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 septembre 2010		Lécaillon, Jennifer	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		.....	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 737214  
FR 1054757

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	BISHT S S ET AL: "Synthetic studies in butenonyl C-glycosides: Preparation of polyfunctional alkanonyl glycosides and their enzyme inhibitory activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMCL.2009.03.136, vol. 19, no. 10, 15 mai 2009 (2009-05-15), pages 2699-2703, XP026085946 ISSN: 0960-894X [extrait le 2009-03-29]	4,7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
A	* page 2700; composé 7 *	1-3,5,6, 8-13	
A	----- WANG J F ET AL: "A novel and efficient direct aldol condensation from ketones and aromatic aldehydes catalyzed by proline-TEA through a new pathway" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TET.2009.04.052, vol. 65, no. 25, 20 juin 2009 (2009-06-20) , pages 4826-4833, XP026129917 ISSN: 0040-4020 [extrait le 2009-04-21] * page 4829; tableau 2; composé 2q *	1-13	
E	----- WO 2010/067036 A1 (OREAL [FR]; DALKO MARIA [FR]; CAVEZZA ALEXANDRE [FR]) 17 juin 2010 (2010-06-17) * page 8 - page 9; composés 1-3 * * page 1 - page 6 * -----	1-13	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 septembre 2010		Lécaillon, Jennifer	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		.....	
		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1054757 FA 737214**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 09-09-2010

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02051828	A2	04-07-2002	AU 2002226486 A1	08-07-2002
			EP 1345919 A2	24-09-2003
			FR 2818547 A1	28-06-2002
			JP 4247775 B2	02-04-2009
			JP 2004525877 T	26-08-2004
			US 2006223763 A1	05-10-2006
			US 2004048785 A1	11-03-2004
-----				
FR 2899588	A1	12-10-2007	CN 101415699 A	22-04-2009
			EP 2007746 A1	31-12-2008
			WO 2007116013 A1	18-10-2007
			US 2009305997 A1	10-12-2009
-----				
FR 2899469	A1	12-10-2007	WO 2007116017 A1	18-10-2007
-----				
WO 2010067036	A1	17-06-2010	FR 2939797 A1	18-06-2010
-----				