

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 728 258**

②1 N° d'enregistrement national : **94 15250**

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 C 211/27, A 61 K 31/135, 7/40

**CETTE PAGE ANNULE ET REMPLACE LA PRECEDENTE**

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 19.12.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 21.06.96 Bulletin 96/25.

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 SOCIETE ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : GALEY JEAN BAPTISTE, BRETON LIONEL, DE LACHARRIERE OLIVIER et DUMATS JACQUELINE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : L'OREAL.

⑤4 UTILISATION D'UN DERIVE DE L'ETHYLENE DIAMINE DANS UNE COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE ET COMPOSITION CONTENANT NOTAMMENT UN PRODUIT A EFFET SECONDAIRE IRRITANT.

⑤7 L'invention se rapporte à l'utilisation d'un dérivé de l'éthylène diamine comme antagoniste de substance P dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique pour traiter les peaux sensibles. Elle se rapporte en particulier à l'utilisation de ce dérivé pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou des muqueuses y compris les yeux. L'invention se rapporte aussi à une composition contenant un produit à effet secondaire irritant et ce dérivé afin de diminuer voire éliminer cet effet irritant.

**FR 2 728 258 - A1**



La présente invention concerne l'utilisation d'un dérivé de l'éthylène diamine comme antagoniste de substance P dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique, destinée au traitement des peaux sensibles, ainsi qu'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant ce dérivé en vue de diminuer voire éliminer les effets irritants de certains produits comme des actifs utilisés dans les domaines ci-dessus.

Il est connu que certaines peaux sont plus sensibles que d'autres. Toutefois les symptômes des peaux sensibles étaient jusqu'à présent mal caractérisés et le problème de ces peaux était, de ce fait, mal défini ; personne ne connaissait exactement le processus mis en cause dans la sensibilité de la peau. Certains pensaient qu'une peau sensible était une peau qui réagissait aux produits cosmétiques, d'autres qu'il s'agissait d'une peau qui réagissait à plusieurs facteurs extérieurs, pas forcément liés aux produits cosmétiques.

Certains tests ont été essayés pour tenter de cerner les peaux sensibles, par exemple des tests à l'acide lactique et au DMSO qui sont connus pour être des substances irritantes : voir par exemple l'article de K. Lammintausta et al., *Dermatoses*, 1988, 36, pages 45-49; et l'article de T. Agner et J. Serup, *Clinical and Experimental Dermatology*, 1989, 14, pages 214-217. Mais ces tests ne permettaient pas de caractériser les peaux sensibles.

Par ailleurs, on assimilait les peaux sensibles à des peaux allergiques.

Du fait de la méconnaissance des caractéristiques des peaux sensibles, il était jusqu'à présent très difficile voire impossible de les traiter. En fait, on les traitait indirectement, par exemple en limitant dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques l'emploi de produits à caractère irritant tels que les tensioactifs, les conservateurs ou les parfums ainsi que l'emploi de certains actifs cosmétiques ou dermatologiques.

Après de nombreux tests cliniques, la demanderesse a pu déterminer les symptômes liés aux peaux sensibles. Ces symptômes sont en particulier des signes subjectifs, qui sont essentiellement des sensations dysesthésiques. On entend par sensations dysesthésiques des sensations plus ou moins douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, brûlures, échauffements, inconforts, tiraillements, etc.

La demanderesse a pu montrer en outre qu'une peau sensible n'était pas une peau allergique. En effet, une peau allergique est une peau qui réagit à un agent extérieur, un allergène, qui déclenche une réaction d'allergie. Il s'agit d'un processus immunologique qui ne se produit que lorsqu'un allergène est présent et qui ne touche que les sujets sensibilisés. La caractéristique essentielle de la peau sensible est selon la demanderesse, au contraire, un mécanisme de réponse à des facteurs extérieurs, qui peut concerner tout individu, même si les

individus dits à peau sensible y réagissent plus vite que les autres. Ce mécanisme n'est pas immunologique, il est aspécifique.

5 La demanderesse a maintenant trouvé que les peaux sensibles pouvaient être scindées en deux grandes formes cliniques, les peaux irritables et/ou réactives, et les peaux intolérantes.

10 Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons, ou par des picotements, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau sèche avec ou sans dartres, ou à une peau qui présente un érythème.

15 Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments et certains produits cosmétiques. En général, ces signes sont associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique avec ou sans dartres, et à un érythème.

20 Les cuirs chevelus "sensibles" ont une sémiologie clinique plus univoque : les sensations de prurit et/ou de picotements et/ou d'échauffements sont essentiellement déclenchés par des facteurs locaux tels que frottements, savon, tensioactifs, eau dure à forte concentration de calcaire, shampooings ou lotions.  
25 Ces sensations sont aussi parfois déclenchées par des facteurs tels que l'environnement, les émotions et/ou les aliments. Un érythème et une hyperséborrhée du cuir chevelu ainsi qu'un état pelliculaire sont fréquemment associés aux signes précédents.

30 Par ailleurs, dans certaines régions anatomiques comme les grands plis (régions inguinales, génitale, axillaires, poplitées, anale, sous-mammaires, plis du coude) et les pieds, la peau sensible se traduit par des sensations prurigineuses et/ou des sensations dysesthésiques (échauffement, picotements) liées en particulier à la sueur, aux frottements, à la laine, aux tensioactifs, à certaines préparation  
35 cosmétiques, à l'eau dure à forte concentration en calcaire et/ou aux variations de température.

40 Pour déterminer si une peau est sensible ou non, la demanderesse a également mis au point un test. En effet, après avoir effectué un grand nombre de tests dans le but de définir une peau sensible, elle a trouvé de manière surprenante qu'il existait un lien entre les personnes à peau sensible et celles qui réagissaient à une application topique de capsaïcine.

45 Le test à la capsaïcine consiste à appliquer sur environ 4 cm<sup>2</sup> de peau 0,05 ml d'une crème contenant 0,075 % de capsaïcine et à noter l'apparition de signes subjectifs provoqués par cette application, tels que picotements, brûlures et démangeaisons. Chez les sujets à peaux sensibles, ces signes apparaissent

entre 3 et 20 minutes après l'application et sont suivis de l'apparition d'un érythème qui débute à la périphérie de la zone d'application.

5 Jusqu'à présent, la capsaïcine était utilisée comme médicament, en particulier pour traiter les douleurs du zona. La capsaïcine provoque un relargage des neuropeptides, et en particulier des tachykinines qui proviennent de terminaisons nerveuses de l'épiderme et du derme. La demanderesse a constaté que le schéma physiopathologique commun à tous les états des peaux sensibles était  
10 lié à une grande aptitude à libérer des tachykinines et plus particulièrement de la substance P dans la peau. Les manifestations dysesthésiques qui sont provoquées par leur libération sont dites "neurogènes".

15 Cette substance P est un élément chimique polypeptidique élaboré et libéré par une terminaison nerveuse. Elle fait partie de la famille des tachykinines. La substance P intervient notamment dans la transmission de la douleur et dans des maladies du système nerveux central tels que l'anxiété, la schizophrénie, dans des maladies respiratoires et inflammatoires, dans des maladies gastrointestinales, dans des maladies rhumatismales et dans certaines maladies dermatologiques telles que l'eczéma.

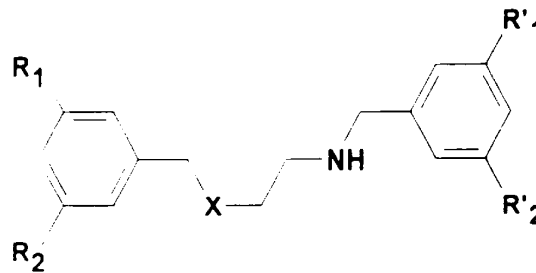
20 La demanderesse a maintenant découvert que la caractéristique essentielle des peaux sensibles était liée à la libération de substance P et donc que l'utilisation d'antagonistes de substance P pouvait permettre d'obtenir un effet préventif et/ou curatif des peaux sensibles.

25 Pour traiter les peaux sensibles, la demanderesse a donc envisagé d'utiliser des antagonistes de substance P. Elle a en effet constaté de manière surprenante que l'incorporation d'un antagoniste de substance P dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique permettait d'éviter l'irritation  
30 et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les prurits de la peau.

Il est connu du document WO 93/10073 des dérivés de l'éthylène diamine utilisables comme antagonistes de substances P dans des compositions pharmaceutiques pour le traitement et la prévention des désordres du système  
35 nerveux central. Ces composés présentent l'inconvénient d'être souvent difficiles à fabriquer ou formuler dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique. En outre ce document ne décrit ni suggère l'utilisation de certains de ces dérivés dans des compositions à application topique.

40 La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) suivante ou de l'un de ses sels cosmétiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable, comme antagoniste de substance P dans ou pour le préparation d'une composition cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique pour traiter les peaux sensibles :

45



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

5 R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

X représente O ou NH

De préférence X représente NH. En particulier, le composé de formule (I) est  
10 choisi parmi la N,N'-bis-di-(3,5-diméthylbenzyle) éthylène diamine et la N,N'-bis-di-(3,5-diméthoxybenzyle) éthylène diamine.

Les sels du composé de formule (I) sont notamment les chlorhydrates, les sulfates, les phosphates, les acétates, les carbonates.

15 La présente invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ci-dessus dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les darts et/ou les érythèmes et/ou les sensations  
20 d'échauffement et/ou de dysesthésie et/ou les prurits de la peau et/ou les muqueuses.

25 La composition de l'invention contient un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire un milieu compatible avec les tissus, les muqueuses la peau, les ongles et les cheveux. Ainsi, la composition contenant un ou plusieurs composés de formule (I) peut être injectée, ingérée, ou appliquée sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, les grans plis ou toute autre zone cutanée du corps, les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive).

30 Pour qu'une substance soit reconnue comme un antagoniste de substance P, elle doit répondre aux caractéristiques suivantes :

- avoir une affinité sélective pour les récepteurs NK1 des tachykinines,  
- avoir une activité pharmacologique antagoniste de la substance P, c'est-à-dire  
35 induire une réponse pharmacologique cohérente dans au moins l'un des deux tests suivants :

- la substance antagoniste doit diminuer l'extravasation du plasma au travers de la paroi vasculaire induite par la capsaïcine ou par une stimulation nerveuse antidromique, ou bien

40 - la substance antagoniste doit provoquer une inhibition de la contraction des muscles lisses induites par l'administration de substance P.

Les composés de formule (I) ou leurs sels satisfont bien à ces conditions.

Personne jusqu'à ce jour n'avait établi un lien entre la substance P et la peau sensible. Les signes cliniques de la peau sensible sont essentiellement subjectifs : picotements, fourmillements, prurits, tiraillements, échauffements, et ils s'associent parfois à des érythèmes. Ces signes sont dus à des facteurs extérieurs aspécifiques. Les symptômes apparaissent essentiellement localisés au visage, au cou et au cuir chevelu, mais peuvent apparaître aussi sur tout le corps.

De façon avantageuse, les composés de formule (I) ou leurs sels sont associés à des produits à effet secondaire irritant, utilisés couramment dans le domaine cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique et plus spécialement à des actifs cosmétiques, pharmaceutiques ou dermatologiques. La présence d'un antagoniste de substance P de formule (I) notamment salifié dans une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant un produit ayant un effet irritant permet d'atténuer fortement, voire de supprimer cet effet irritant. Il permet notamment d'augmenter la quantité d'actif à effet irritant par rapport à la quantité d'actif normalement utilisée, en vue d'une efficacité améliorée.

Aussi, l'invention a encore pour objet une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable au moins un produit à effet secondaire irritant, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un composé de formule (I) ci-dessus éventuellement salifié.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) ci-dessus ou de l'un de ces sels cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant au moins un produit à effet secondaire irritant, pour diminuer et/ou éliminer cet effet irritant.

En particulier, les produits à effet secondaire irritant sont choisis parmi les tensioactifs (ioniques ou non-ioniques), les conservateurs, les solvants organiques ou les actifs comme les  $\alpha$ -hydroxy-acides (acide citrique, malique, glycolique, tartrique, mandélique, lactique), les  $\beta$ -hydroxy-acides (l'acide salicylique et ses dérivés), les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes (rétinol, rétinol, acide rétinoïque), les anthralines (dioxyanthranol), les anthranoïdes, les peroxydes (notamment de benzoyle), le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires (paraphénylènediamine et ses dérivés, les aminophénols), les solutions alcooliques parfumantes (parfums, eaux de toilette, après rasage, déodorants), les agents antitranspirants (certains sels d'aluminium), les actifs dépilatoires ou de permanentes (thiols), les actifs dépigmentants (hydroquinone).

L'emploi d'antagoniste de substance P permet notamment de multiplier de 2 à 10 fois la quantité d'actif à effet secondaire irritant par rapport à l'état de la technique, sans ressentir tous les inconforts mentionnés ci-dessus. Ainsi, on peut utiliser les hydroxyacides jusqu'à 50 % du poids de la composition ou les rétinoides jusqu'à 5 %, sans aucune gêne.

Dans les compositions de l'invention, le composé de formule (I) ou un de ses sels peut être utilisé comme antagoniste de substance P de préférence en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, et en particulier en une quantité allant de 0,0001 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées selon que la composition doit être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou les muqueuses.

Pour une application topique, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, de microémulsion, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

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

Ces compositions constituent notamment des crèmes 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), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres

d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosacée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

- 5 Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

10

Le composé de l'invention peut aussi être incorporé dans diverses compositions pour soins capillaires, et notamment des shampooings, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, des shampooings antiparasitaires, etc.

15

- 20 Les compositions de l'invention peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

25

Lorsque la composition de 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 coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, 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. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

30

35

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

40

De façon connue, la composition cosmétique de 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 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon

45



leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

5 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 carnauda ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

15 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>R</sup> 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.

20 Comme gélifiants hydrophiles, 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, éthylcellulose, polyéthylène.

30 La composition de l'invention peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

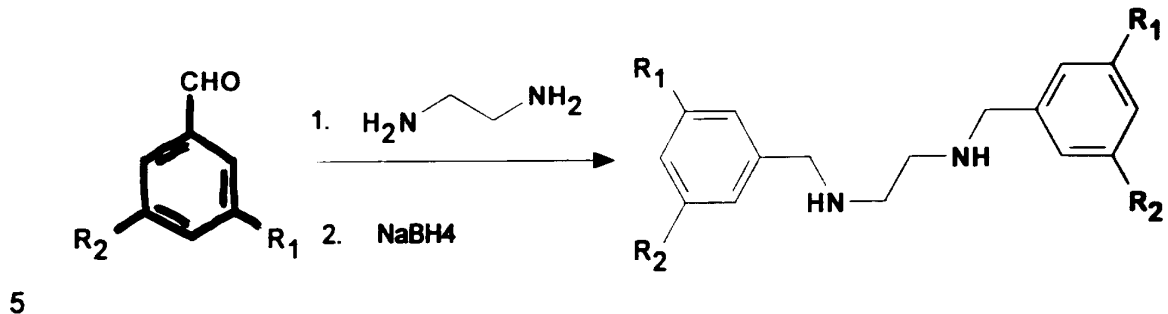
Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

35 On peut entre autres associer le composé de formule (I) éventuellement salifié à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

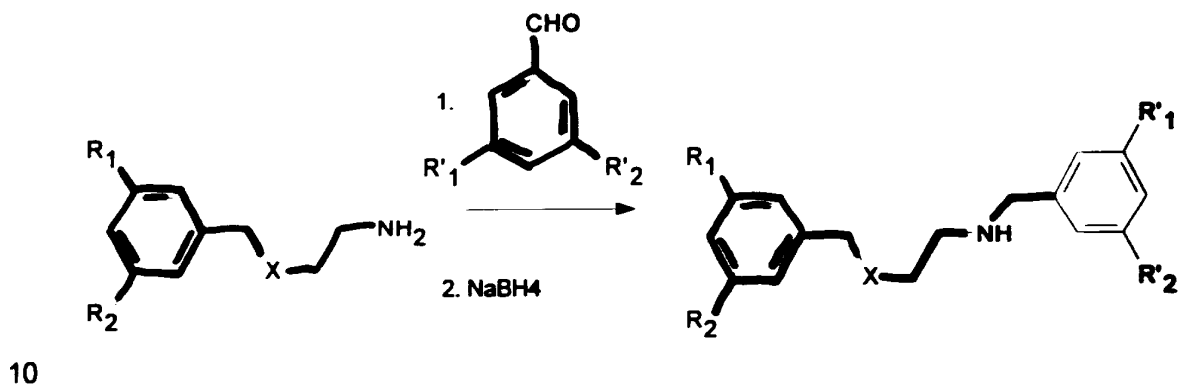
- 40 - les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les estrogènes tels que l'estradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- 45 - les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoïdes ;

- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
  - 5 - les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
  - les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
  - 10 - les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
  - les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
  - les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique,
  - 15 l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
  - les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et
  - 20 ses esters ;
  - les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
  - les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
  - les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle.
- 25 La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus contenant au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels cosmétiquement acceptables dans un milieu cosmétiquement acceptable.
- 30
- Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de
- 35 lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings, ou encore application de dentifrice sur les gencives.
- Les composés de l'invention peuvent être préparés comme décrit dans le
- 40 document WO 94/11338 déposé au nom de la demanderesse. Dans cette demande les composés de formule (I) sont présentés comme des intermédiaires de synthèse. Avantageusement ces composés sont réalisés en seulement deux étapes. Le schéma de synthèse général est donné ci-après :

molécules symétriques



molécules non symétriques



Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention. Dans les compositions, les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

- 15 **Exemple 1** : Synthèse de la N,N'-bis-di-(3,5-diméthylbenzyle) éthylène diamine  
Ce composé correspond à  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2 = -\text{CH}_3$  et  $\text{X} = \text{O}$ .

*Première étape*

20 Dans un tricol de 100 ml, on solubilise à température ambiante 5,0 g de 3,5-diméthyl benzaldéhyde dans 50 ml de méthanol. On chauffe à  $50^\circ\text{C}$  et on ajoute 1,25 ml d'éthylène diamine. On laisse alors revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel devient rapidement hétérogène avec précipitation d'un solide blanc. Le produit est collecté par filtration sur verre fritté, lavé abondamment par du méthanol froid et ensuite séché sous vide au dessiccateur pour obtenir 4,6 g de diimine (Rdt=85%).

25

*Caractérisation*

RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (ppm): 2.41 (s, 12H); 3.97 (s, 4H); 7.20 (s, 2H); 7.44 (s, 4H); 8.38 (s, 2H).

30

*Deuxième étape*

Dans un tricol de 250 ml on met en suspension à température ambiante 5,45 g de la diimine dans 50 ml d'éthanol absolu. On ajoute alors 1,10 g de borohydrure de sodium en pastilles et on agite à température ambiante pendant 15h. On concentre alors le milieu sous pression réduite puis on l'hydrolyse avec environ 50 ml d'une solution aqueuse d'HCl 6N jusqu'à pH<1. Un précipité apparaît rapidement. On refroidit alors à +5°C pendant 1h environ sous faible agitation. Le précipité est filtré sur verre fritté et lavé par 50 ml d'eau glacée avant d'être séché sous vide au dessiccateur. Le solide est alors remis en suspension dans 200 ml d'ether éthylique et agité pendant 2 h à température ambiante. On filtre le solide et on récupère 4,0 g de dichlorhydrate de N,N'-bis-di-(3,5-diméthylenzyl) éthylène diamine (Rdt=58%).

*Caractérisation*

- RMN <sup>1</sup>H (d6 DMSO): δ (ppm): 2.13 (s, 12H); 3.04 (s, 4H); 3.86 (s, 4H); 6.87 (s, 2H); 7.01 (s, 4H); 8.69 (s, 2H).

**Exemple 2** : Synthèse de la N,N'-bis-di-(3,5-diméthoxybenzyle) éthylène diamine  
Ce composé correspond à R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> = -OCH<sub>3</sub> et X = O.

Selon le même procédé que pour l'exemple 1, on prépare le dichlorhydrate de la N,N'-bis-di-(3,5-diméthoxybenzyle) éthylène diamine.

*Caractérisation*

- RMN <sup>1</sup>H (d6 DMSO): δ (ppm): 3.36 (s, 4H); 3.76 (s, 12H); 4.12 (s, 4H); 6.52 (dd, 2H); 6.82 (d, 4H); 9.88 (se, 4H).

**Activité pharmacologique des composés des exemples 1 et 2**

a). Fixation réceptorielle sur récepteur NK1 humain selon la technique décrite par Heuillet et coll., J. Neurochem. 60:868-76 (1993):

57% de fixation pour le composé de l'exemple 1 à 10 μM  
23% de fixation pour le composé de l'exemple 2 à 10 μM

b). Modèle d'antagonisme de la contraction de l'iléon de cobaye in vitro par la substance P (10 nM) selon la technique décrite par Dion et coll, Life Sci. 41:2269-78 (1987) et Patacchini et coll, Eur. J. Pharmacol. 215:93-8 (1992).

concentration	1μM	10μM	100μM
composé exemple 1			
%inhibition de la contraction	-24%	-92%	-100%

Ces tests indiquent clairement que les composés des exemples 1 et 2 sont bien des antagonistes de substance P.

**Composition 1** : Lotion démaquillante pour le visage

	Composé de l'exemple 1	5,00
	Antioxydant	0,05
5	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

**Composition 2** : Gel pour le soin du visage

10	Composé de l'exemple 2	0,05
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00
	Antioxydant	0,05
15	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

**Composition 3** : Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

20	Chlorhydrate du composé de l'exemple 2	0,02
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
25	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Perhydrosqualène	12,00
	Antioxydant	0,05
30	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

**Composition 4** : Shampoing

35	Sulfate du composé de l'exemple 1	0,02
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00
	Parfum	0,50
40	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

**Composition 5** : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile/eau)

45	Composé de l'exemple 1	0,15
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40

	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
5	Perhydrosqualène	12,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

10

**Composition 6** : Gel anti-douleur

	Composé de l'exemple 2	0,03
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00
15	Antioxydant	0,05
	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00
	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
20	Eau	qsp 100 %

**Composition 7** : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)

	Composé de l'exemple 1	0,25
25	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
30	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
35	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

**Composition 8** : Gel pour le traitement de l'acné

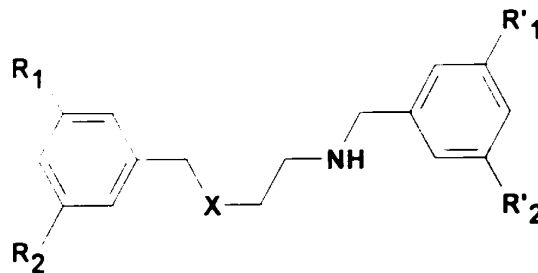
40	Composé de l'exemple 2	5,00
	Acide tout trans rétinolique	0,05
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H)	1,00
	Antioxydant	0,05
	Isopropanol	40,00
45	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

**Composition 9** : Lotion pour éliminer les cicatrices dues à l'acné

	Composé de l'exemple 1	5,00
	Acide glycolique	50,00
5	Hydroxypropylcellulose (Klucel H)	0,05
	NaOH	qsp pH = 2,8
	Ethanol	qsp 100 %
	Conservateur	0,30

## REVENDEICATIONS

1. Composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable au moins un produit à effet secondaire irritant, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un composé de formule (I) suivante ou un de ses sels cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable :



10

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

15 X représente O ou NH

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que X représente NH.

20 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,0001 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

30 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le produit à effet secondaire irritant est choisi parmi les  $\alpha$ -hydroxy-acides, les  $\beta$ -hydroxy-acides, les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires, les agents antitranspirants, dépilatoires ou de permanente, les solutions alcooliques parfumantes, les agents dépigmentants, les tensioactifs, les solvants.

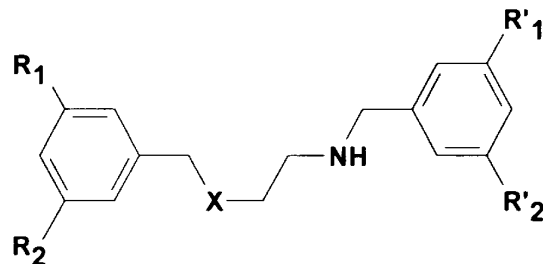
40 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le produit à effet irritant secondaire est un actif cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique.



7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiviraux, anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, kératolytiques, antiradicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable est une solution aqueuse ou hydroalcoolique, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans-eau, une microémulsion, un gel aqueux, un gel anhydre, un sérum, une dispersion de vésicules.

9. Utilisation comme antagoniste de substance P dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour traiter les peaux sensibles d'au moins un composé de formule (I) suivante ou un de ses sels cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable :



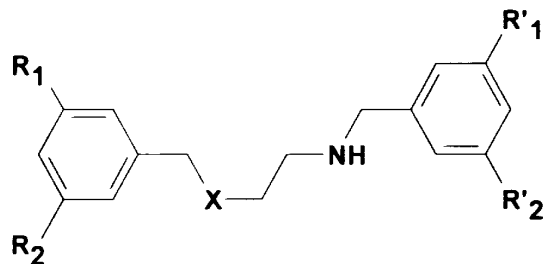
20

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

25 X représente O ou NH

10. Utilisation dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique d'au moins un composé de formule (I) suivante ou un de ses sels cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou les muqueuses :



35

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

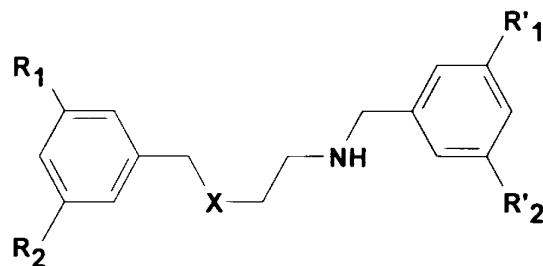
R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

5

X représente O ou NH

11. Utilisation dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique contenant au moins un produit à effet secondaire irritant, d'au moins un composé de formule (I) suivante pour diminuer et/ou éliminer cet effet irritant :

10



15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène

X représente O ou NH

20

12. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée en ce que X représente -NH.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, caractérisée en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,0001 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

30

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 14, caractérisée en ce que la composition contient au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, antiviraux anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, kératolytiques, anti-radicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

35

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisée en ce que le produit à effet secondaire irritant est choisi parmi les  $\alpha$ -hydroxy-acides, les  $\beta$ -hydroxy-acides, les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes, les

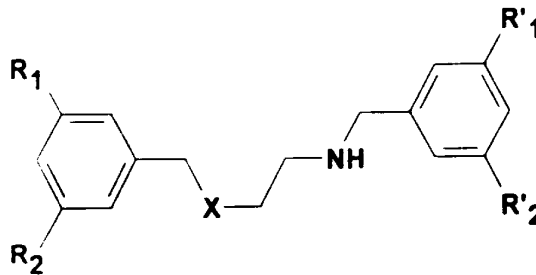
40

anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires, les agents antitranspirants, dépilatoires ou de permanente, les solutions alcooliques parfumantes, les agents dépigmentants, les tensioactifs, les solvants.

5

17. Procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau, sur les cheveux et/ou sur les muqueuses une composition contenant, dans un milieu cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) suivante ou un de ses sels cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable :

10



15  $R_1, R_2$  sont indépendamment l'un de l'autre H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène  
 $R'_1, R'_2$  sont indépendamment l'un de l'autre -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, un atome d'halogène  
 X représente O ou NH

20 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que X représente -NH.

19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, caractérisé en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25

20. Procédé selon l'une des revendications 17 à 19, caractérisé en ce que le composé est utilisé en une quantité allant de 0,0001 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	EP-A-0 653 208 (PFIZER INC.)  * page 22, ligne 45 - page 26, ligne 39 * * page 42, ligne 2 - page 43, ligne 35 * ---	9, 10, 12-15, 17-20
X,D	WO-A-93 10073 (PFIZER INC.)  * revendications 1-16 * ---	9, 10, 12-14, 17-20
A	EP-A-0 375 668 (FISONS PLC) * revendications 1-7 * * page 11, ligne 54 - page 12, ligne 10 * ---	1-20
A	EP-A-0 522 808 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) * revendications 1-18 * ---	1-20
A,D	WO-A-94 11338 (L'OREAL) * le document en entier * -----	1-20
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (art.C.L.6)
		A61K C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
23 Août 1995		Siatou, E
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie                      A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      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.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons</p> <p>-----                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1500 03.92 (P04C13)