

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/278626458>

Acide lichestérinique et ses dérivés comme inhibiteurs de la pigmentation.

Article · April 2012

CITATION

1

READS

55

6 authors, including:



Joel Boustie

Université de Rennes 1

165 PUBLICATIONS 2,331 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Marie-Dominique Galibert

Université de Rennes 1

123 PUBLICATIONS 2,316 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Françoise Lohézic-Le Dévéhat

Université de Rennes 1

70 PUBLICATIONS 945 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Marylène Chollet-Krugler

Université de Rennes 1

46 PUBLICATIONS 427 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



GDR MediatEC 'Médiation chimique dans l'environnement - Ecologie Chimique' [View project](#)



Lichens and Subantarctic land snail: chemical ecology and trophic interactions [View project](#)

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 octobre 2013 (24.10.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/156738 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 307/68 (2006.01)

DADENNEC, Béatrice; 6 rue de la Cheze, F-35380 Tref-
fendel (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2013/050856

(74) Mandataires : BERNARDI, Céline et al.; Cabinet Plasse-
raud, 52 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international :
18 avril 2013 (18.04.2013)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
12 53585 18 avril 2012 (18.04.2012) FR

(71) Déposants : CENTRE NATIONAL DE LA RE-
CHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS [FR/FR]; 3, rue
Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). UNIVER-
SITE DE RENNES 1 [FR/FR]; 2, rue du Thabor, F-35000
Rennes (FR). CENTRE HOSPITALIER UNIVERSI-
TAIRE PONTCHAILLOU [FR/FR]; 2 Rue Henri Le
Guilloux, F-35000 Rennes (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

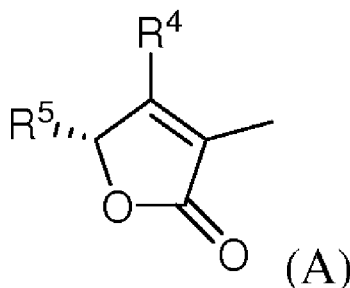
(72) Inventeurs : BOUSTIE, Joël; 30, rue de Bellevisée, F-
35760 Montgermont (FR). GALIBERT-ANNE, Marie-
Dominique; 8, rue Mauduit Duplessis, F-35000 Rennes
(FR). LOHEZIC-LE DEVEHAT, Françoise; 33 l'hermi-
tière, F-35230 Orgeres (FR). CHOLLET-KRUGLER,
Marylène; Le champ de l'Ecu, F-35630 La Chapelle
Chaussee (FR). TOMASI, Sophie; 23, boulevard de la
Guerinains, F-35000 Rennes (FR). MOUCHET, Nicolas; 3
allée de Villaudin, F-35500 Vitre (FR). LEGOUIN-GAR-

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : LICHESTERINIC ACID AND THE DERIVATIVES OF SAME AS PIGMENTATION INHIBITORS

(54) Titre : ACIDE LICHESTÉRINIQUE ET SES DÉRIVÉS COMME INHIBITEURS DE PIGMENTATION



(57) Abstract : Lichesterinic acid and the derivatives of same as pigmentation inhibitors. The invention relates to the cosmetic use of a compound chosen from the compounds of formula (A) and the salts of same as an agent for depigmenting the skin and/or keratinous appendages.

(57) Abrégé : Acide lichestérinique et ses dérivés comme inhibiteurs de pigmentation L'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'un composé choisi parmi les composés de formule (A) et leurs sels comme agent pour dépigmenter la peau et/ou les phanères.



WO 2013/156738 A2

Acide lichestérinique et ses dérivés comme inhibiteurs de pigmentation

L'invention se rapporte à un composé de formule (A) ou l'un de ses sels pour dépigmenter la peau et/ou les phanères.

- 6 La couleur de la peau humaine et de ses phanères (cheveux, ongles, poils...) est fonction du phototype de l'individu. Une classification simple fondée sur l'intensité de la pigmentation constitutive (couleur de la peau, des cheveux et des yeux) associée à la sensibilité au soleil et à la capacité à bronzer des individus a été proposée en 1975 par le Dr. Fitzpatrick. L'intensité de la pigmentation constitutive est modulée par différents facteurs dont les saisons de l'année et le degré d'ensoleillement, le sexe et l'âge. Elle est
- 12 principalement déterminée par la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui, par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine.

- L'hyperpigmentation de la peau est un trouble fréquent qui se manifeste par l'apparition de taches brunes sur la peau. Elle est due à une accumulation non homogène de
- 18 mélanine dans la peau. Les taches pigmentées peuvent apparaître sur n'importe quelle partie du corps, en particulier sur le dos des mains, le visage, le décolleté et les têtes chauves.

- Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement de lésions hyperpigmentées ; les plus fréquents sont la prédisposition génétique (les peaux asiatiques sont plus
- 24 sujettes aux taches hyperpigmentaires que les peaux caucasiennes), les hormones (masque de grossesse par exemple), l'exposition au soleil (qui entraîne un photovieillissement) et le vieillissement cutané. La production de mélanine peut également être augmentée par un processus inflammatoire cutané, par exemple après un traumatisme, des éruptions inflammatoires ou d'autres phénomènes, tels que des irritations cutanées.

30

Une forme commune d'hyperpigmentation se compose de taches de vieillesse ou taches solaires (lentigo solaire). Elles sont dues aux dommages causés par le soleil et

apparaissent généralement sur le dos des mains et des bras, sur le décolleté ou sur le visage. Ces taches sont plus foncées que les taches de rousseur ou éphélides, et persistent dans l'hiver.

Il existe donc un réel besoin pour un traitement efficace et sans risque des taches
6 hyperpigmentaires.

A l'inverse, il existe des maladies hypopigmentaires, qui se caractérisent par des macules blanches localisées. Le vitiligo est la plus fréquente des hypomélanoses. La démarche thérapeutique a alors pour objectif de diminuer le contraste inesthétique de la peau atteinte par rapport à la peau normalement pigmentée, soit en repigmentant la peau
12 atteinte, soit en dépigmentant la peau non atteinte. Le choix de la stratégie thérapeutique dépendra de la localisation et de l'étendue des zones dépigmentées. Ainsi, lorsque le vitiligo est extrêmement étendu, il devient illusoire d'essayer de le repigmenter, et il est donc judicieux d'uniformiser la couleur de la peau en dépigmentant la peau saine résiduelle. Les résultats actuels sont encourageants mais insuffisants ; il existe donc un
18 réel besoin d'identifier des molécules bioactives.

Enfin, en Afrique, en particulier dans les pays du Maghreb, les pays du Moyen-Orient, aux Antilles, sur le continent américain (Etats-Unis d'Amérique, Amérique du sud, Amérique centrale), en Asie (Inde, Philippines), et en Europe parmi les populations originaires de ces pays, un éclaircissement de la teinte naturelle de la peau est souvent perçu comme un signe de réussite sociale, de respect et de meilleures conditions de vie.
24 Cette pression sociétale conduit à l'utilisation de cosmétiques dépigmentants pour l'obtention d'une teinte de peau plus claire. Cependant, et malgré le nombre de produits disponibles présentant des propriétés dépigmentantes, peu sont utilisables en cosmétologie en raison de leur toxicité. Il existe donc un réel besoin d'identification de molécules bioactives utilisables en toute sécurité.

30 A cet égard, de nombreux actifs chimiques ont été proposés, tels que l'hydroquinone, l'acide rétinoïque ou l'acide azélaïque. D'excellents résultats sont certes obtenus par les solutions proposées dans l'art antérieur, mais il n'en demeure pas moins que la

découverte de substances ayant un effet sur la pigmentation de la peau ou de ses phanères reste un objectif majeur de la recherche dans ce domaine.

En effet, les produits de l'art antérieur doivent souvent être utilisés avec précaution en raison d'effets toxiques possibles. Ils sont par ailleurs de plus en plus surveillés, voire interdits dans certains pays, comme par exemple l'hydroquinone, désormais proscrite de la formulation des produits cosmétiques au sein de l'Union européenne depuis le règlement (CE) n°1223/2009 du 30 novembre 2009.

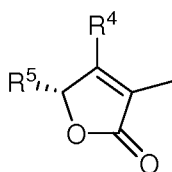
De manière surprenante, les inventeurs ont maintenant découvert que certains composés dérivés de lichen inhibent la pigmentation de la peau ou de ses phanères.

La demande FR 2 957 078, déposée par les demandeurs, décrit l'utilisation d'acides paraconiques, et notamment d'un mélange d'acide protolichestérinique ou ses sels, diastéréoisomères ou dérivés, et d'acide lichestérinique ou ses sels, énantiomères ou dérivés, dans un ratio spécifique, comme activateurs de la pigmentation.

Parmi les dérivés figurent des composés de formule chimique définie.

Or, il apparaît que certains de ces composés, utilisés seuls *in vitro*, à une concentration inférieure à la dose de 5 μ M initialement évaluée et de surcroît sous une forme optique spécifique, ont, de manière surprenante, une activité dépigmentante.

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation cosmétique d'un composé choisi parmi les composés de formule suivante (A) et leurs sels, sous leur forme dextrogyre (+):



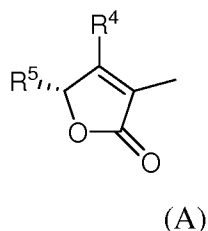
(A)

dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical *n*-butyle, un radical phényle non substitué, un radical phénéthyle non substitué ou un groupe COOR, où R = Na, H, méthyle ou éthyle,

et R^5 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_{13} linéaire ou ramifié, CH_2CCH , Ph, $PhCH_2$, $PhCH_2CH_2$, un radical (alkyle linéaire en C_3 à C_{12})- CF_3 , un radical alkyle linéaire en C_2 à C_{13} avec une insaturation, en position terminale ou non, et $(CH_2)_{13}COR^6$ où $R^6 = OCH_3$, OH ou CH_3 ,
comme agent pour dépigmenter la peau et/ou les phanères.

6

L'invention a également pour objet un composé choisi parmi les composés de formule suivante (A) et leurs sels, sous leur forme dextrogyre (+):



12

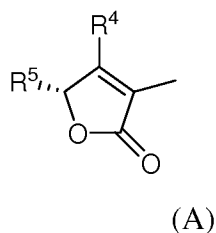
dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical *n*-butyle, un radical phényle non substitué, un radical phénéthyle non substitué ou un groupe $COOR$, où $R = Na$, H, méthyle ou éthyle,

et R^5 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_{13} linéaire ou ramifié, CH_2CCH , Ph, $PhCH_2$, $PhCH_2CH_2$, un radical (alkyle linéaire en C_3 à C_{12})- CF_3 ,

18 un radical alkyle linéaire en C_2 à C_{13} avec une insaturation, en position terminale ou non, et $(CH_2)_{13}COR^6$ où $R^6 = OCH_3$, OH ou CH_3 ,
pour son utilisation pour dépigmenter la peau et/ou les phanères.

L'invention a également pour objet un composé choisi parmi les composés de formule (A) et leurs sels, sous leur forme dextrogyre (+):

24



dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical *n*-butyle, un radical phényle non substitué, un radical phénéthyle non substitué ou un groupe COOR, où R = Na, H, méthyle ou éthyle,

et R^5 est choisi parmi un radical (alkyle linéaire en C_3 à C_{12})- CF_3 et un radical alkyle linéaire en C_2 à C_{13} avec une insaturation, en position terminale ou non.

- 6 De préférence, ledit composé est utilisé comme médicament.

L'invention a également pour objet un composé choisi parmi les composés de formule suivante (A) et leurs sels, sous leur forme lévogyre (-), dans laquelle R^4 est tel que décrit précédemment et R^5 est un radical alkyle en C_1 à C_5 linéaire ou ramifié, ainsi que les utilisations décrites ci-avant de ces composés.

12

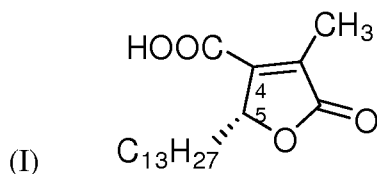
De préférence, le radical R^5 avec une insaturation non terminale est le radical $C_2H_5CHCHC_5H_{10}$ en cis.

Par « phanères », on entend notamment les cheveux, les poils et les ongles.

- 18 Parmi les composés de formule (A), figure l'acide (+)-lichestérinique, i.e. pour lequel R^4 est le groupe COOH, et R^5 est le radical alkyle linéaire $C_{13}H_{27}$.

Dans la présente demande, on entend par « acide lichestérinique » l'acide (+)-lichestérinique.

- 24 L'acide (+)-lichestérinique est en effet l'acide paraconique (i.e. possédant un cycle α -méthylène- γ -lactone β -substitué par une fonction acide) de formule (I) suivante :



Ce composé est extrait de lichens, et notamment du lichen *Cetraria islandica* Ach. ou lichen d'Islande.

30

L'acide (+)-lichestérinique est de configuration 5*R* grâce au carbone asymétrique en position 5 du cycle, la double liaison est de type endo.

Parmi les lichens producteurs d'acide (+)-lichestérinique, on trouve les lichens suivants : *Cetraria islandica*, *ericetorum*, *chlorophylla*, *cucullata*, *sepincola*, *ciliaris*,
6 *laureri*, *nigricans*, *orbata*, *australiensis* ou *aculeata* ; *Cetraria komarovii* (ou *Nephromopsis komarovii*) ; *Parmelia camtschadalis* et *Nephromopsis stracheyi* (ou *Cetraria stracheyi* f. *ectocarpisma*).

L'acide (+)-lichestérinique peut être extrait à partir desdits lichens, notamment grâce au protocole décrit dans Horhant, D.; Le Lamer, A.-C.; Boustie, J. ; Uriac, P.; Gouault, N.
12 « *Separation of a mixture of paraconic acids from Cetraria islandica (L.) Ach. employing a fluoruous tag catch and release strategy.* » *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6031-6033.

Par « sels » des composés de formule (A), et notamment de l'acide lichestérinique, on entend les sels de ces composés avec des métaux alcalins tels que le sodium, le potassium ou le lithium, mais aussi les sels de ces composés avec des ions ammonium.

18

Dans la présente invention, sauf mention contraire, par « radical alkyle en C₁ à C₁₃ linéaire ou ramifié », on entend le radical méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle, n-butyle, i-butyle, t-butyle, le radical –C₅H₁₁ (pentyle), le radical –C₉H₁₉ (nonyle) ou le radical –C₁₃H₂₇ (tridécyle). De préférence, le radical alkyle en C₁ à C₁₃ linéaire ou ramifié est choisi parmi le radical n-butyle, le radical –C₅H₁₁, le radical –C₉H₁₉ et le
24 radical –C₁₃H₂₇. Dans la présente invention, sauf mention contraire, par « radical alkyle en C₁ à C₅ linéaire ou ramifié », on entend le radical méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle, n-butyle, i-butyle, t-butyle ou le radical –C₅H₁₁ (pentyle).

Dans la présente invention, sauf mention contraire, par « radical (alkyle linéaire en C₃ à C₁₂)-CF₃ », on entend un radical alkyle linéaire ayant de 3 à 12 atomes de carbone, l'atome de carbone terminal étant substitué par un groupement CF₃.
30

Dans la présente invention, sauf mention contraire, par «radical alkyle linéaire en C₂ à C₁₃ avec une insaturation, en position terminale ou non », on entend un radical alkyle linéaire ayant de 2 à 13 atomes de carbone, possédant une insaturation en position terminale. En position non terminale, il s'agit, de préférence, du radical C₂H₅CHCHC₅H₁₀ en cis.

6

De préférence, le composé de formule (A) est tel que R⁴ est le groupe COOH, et R⁵ est un radical alkyle en C₁ à C₁₃ linéaire ou ramifié.

De préférence, le composé de formule (A) est choisi parmi l'acide (+)-lichestérinique, l'acide (+)-3-méthyl-5-nonyl-paraconique et l'acide (+)-3-méthyl-5-pentyl-paraconique.

12

Le composé selon l'invention est utilisé pour inhiber la pigmentation de la peau et/ou des phanères. De préférence, le composé selon l'invention est utilisé pour traiter les désordres hyperpigmentaires.

Par désordres hyperpigmentaires, on entend de préférence le masque de grossesse, le lentigo solaire, le photovieillissement et les taches dues à une inflammation cutanée, une brûlure ou une irritation cutanée.

18

De préférence, le composé selon l'invention est également utilisé pour traiter les hypomélanoses telles que le vitiligo, où la peau saine sera alors la cible.

Enfin, le composé selon l'invention peut convenir pour une utilisation cosmétique visant à obtenir un blanchiment global de la peau pigmentée, pour répondre à une pression cosmétique sociétale.

24

Le composé selon l'invention peut être appliqué sur la peau ou les phanères par le biais d'une composition. Ladite composition comprend de préférence quantité comprise entre 0,0001% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0.5 et 5% en poids, de composé selon l'invention.

30 Le composé selon l'invention peut être administré par le biais d'une composition par voie orale, par voie systémique ou par voie topique par application sur la peau et/ou les phanères.

Selon le mode d'administration, la composition comprenant le composé selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques.

De préférence, le composé selon l'invention est compris dans une composition qui est administrée par voie topique sur la peau et/ou les phanères.

- 6 Par voie orale, les compositions peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

- 12 Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum ; d'émulsion de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H) ; d'émulsion de consistance molle du type crème ; d'émulsion biphasée; de gel aqueux ou anhydre ; de mousse ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique, ou encore de formules pulvérisables de type « spray ». Ces
18 compositions sont préparées selon les méthodes usuelles connues de l'homme de l'art.

- Pour une application topique sur les cheveux, la composition peut avoir la forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques ; de gels ; d'émulsions ; de mousses ; ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression. La composition selon l'invention peut aussi être une
24 composition de soin capillaire, et notamment un shampooing, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, ou encore une lotion ou un gel antichute.

Pour une application par voie systémique, la composition peut se présenter sous forme de solution aqueuse ou huileuse ou sous forme de sérum.

- 30 La composition comprenant le composé selon l'invention peut comprendre notamment une phase grasse, un émulsionnant, un solvant, un propénétrant ou encore un gélifiant (lipophile ou hydrophile).

Lorsque la composition comprend une phase grasse, cette dernière comprend au moins une huile ou une cire.

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
6 tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone), les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou de paraffine, ainsi que les alcools gras et les acides gras (acide stéarique).

La composition peut également comprendre au moins un émulsionnant. Cet
12 émulsionnant peut être anionique, cationique, non ionique ou amphotère.

Comme solvants utilisables selon l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, et les propylènes glycols.

Comme propénétrants utilisables selon l'invention, on peut citer les glycols, notamment
18 le 1,2-propanediol (ou propylène glycol) et les polyéthylènes glycols.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyles (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
24 lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, l'éthylcellulose, le polyéthylène.

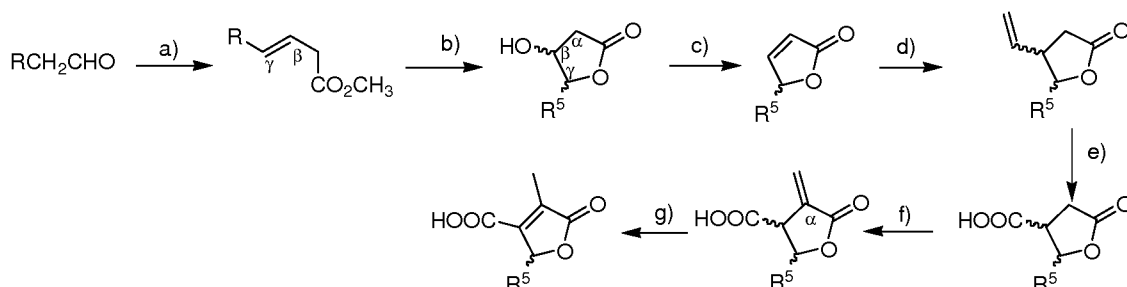
Selon l'invention la composition peut associer le composé selon l'invention à d'autres agents actifs.

30 Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple:

- les agents dépigmentants comme les rétinoïdes, l'acide azélaïque, l'acide kojique;

- les agents améliorant l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité comme par exemple le minoxidil, l'aminexil, les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C1-C6 comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle;
 - 6 - les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol;
 - les agents antifongiques tels que le kétoconazole, le sulfure de sélénium, l'itraconazole ou le fluconazole; ou
 - les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine.
- 12 La composition peut comprendre également des adjuvants classiques, tels que les conservateurs, les antioxydants, les parfums, les charges, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes.
- Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées, et par exemple de 0,01 % à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- 18 Plusieurs procédés seront envisagés selon la nature des radicaux R^4 et R^5 des composés de formule (A). Le procédé ci-dessous décrit la synthèse énantiosélective des composés de formule (A) avec $R^4 = \text{COOH}$:
- Ce procédé est issu, pour les étapes a, b, c et f, d'une publication de S. Braukmüller et R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118.
- 24 Il s'agit d'une synthèse énantiosélective en 7 étapes dont l'énantiocontrôle est imposé par les étapes **b** et **d**. La condensation de l'aldéhyde sur l'hydrogénomalonate de méthyle (étape **a**) conduit à un ester carboxylique *trans* -insaturé. Une dihydroxylation asymétrique de Sharpless permet l'obtention d'une α -hydroxy- γ -lactone énantiopure (étape **b**). Après déshydratation (étape **c**) et une *trans*-addition sélective du groupe vinyle (étape **d**), le composé est converti en acide paraconique (étape **e**). L' -
- 30 activation en présence de carbonate de méthyle magnésium suivie d'une méthylation décarboxylative conduit au dérivé de l'acide (+) ou (-)-protolichestérinique (étape **f**).

Une isomérisation de la double liaison exo en endo conduit à des dérivés de formule A (étape g).



- 6 **a)** HOOCCH₂CO₂C₂H₅ (1.0 eq), NEt₃ (1.0 eq), 90°C, 3 h; **b)** AD mix- ® ou AD mix- ®, MeSO₂NH₂ (1.0 eq), *t*BuOH/H₂O (1:1), 0°C, 40 h ; **c)** MsCl (1.1 eq), NEt₃ (2.1 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min; **d)** CuI (10 eq), THF, -78 °C, MeLi (10 eq), 15 min; bromure de vinyl magnésium (10 eq), 15 min, addition de furanone, 2 h; **e)** NaIO₄ (4.0 eq), RuCl₃ (0,1 eq), CCl₄/CH₃CN/H₂O (2:2:3), TA 3 h ; **f)** (i) MeOMg[O(C=O)Ome] (38 eq) dans le DMF, 135–140°C, 70 h, isolement du brut
- 12 (ii) brut, HOAc/NaOAc/formalin (= 35–40% Sol. aq. de formaldéhyde)/N-methylaniline (excès; 4:0.03:3:1), TA, 2 h; **g)** NEt₃, DMF, 18 h.

Bien entendu, l'homme du métier veille à ne pas introduire des composés dans la composition utilisée dans la présente invention d'une manière telle que ces derniers

18 contreviennent à l'effet technique désiré, objet de la présente invention.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

Les légendes des figures sont les suivantes :

24

Figure 1 : Taux de mélanine dans cellules B16 rapporté aux témoins (100%) mesuré par absorbance après 4 jours d'incubation (Boîtes de Pétri) avec des concentrations inférieures ou égales à 2µM d'un mélange (+)AL/(+)APL/(+)AR en proportion respective 60/25/15.

Figure 2 : Taux de mélanine dans cellules B16 rapportés aux témoins (boîtes de Pétri) mesuré par absorbance après 4 jours d'incubation à 3 concentrations d'AL+ et d'AL-, et à 2 concentrations de C9AL+ et C5AL+. Le témoin positif dépigmentant utilisé est l'hydroquinone.

6

Les abréviations sont les suivantes :

(+)AL ou AL+ = acide (+)-lichestérinique (ou acide lichestérinique dextrogyre)

(-)AL ou AL- = acide (-)-lichestérinique (ou acide lichestérinique lévogyre)

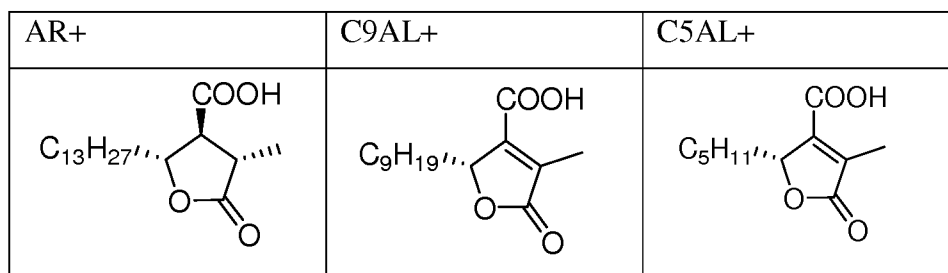
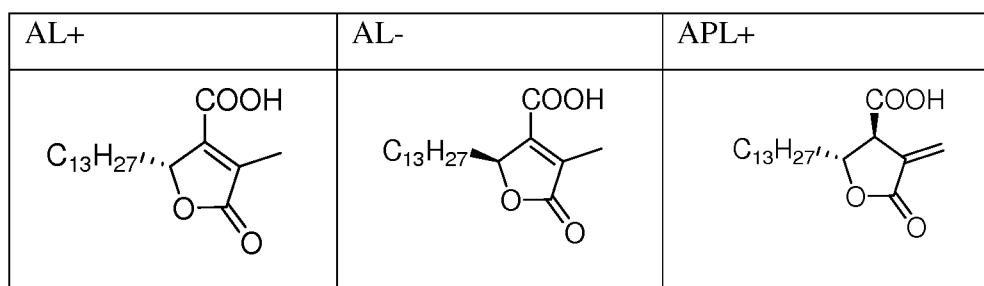
(+)APL ou APL+ = acide (+)-protolichestérinique (ou acide protolichestérinique dextrogyre)

12 (+)AR ou AR+ = acide (+)-roccellarique (ou acide roccellarique dextrogyre)

C9AL+ = acide (+)-3-méthyl-5-nonyl-paraconique (ou acide 3-méthyl-5-nonyl-paraconique dextrogyre)

C5AL+ = acide (+)-3-méthyl-5-pentyl-paraconique (ou acide 3-méthyl-5-nonyl-paraconique dextrogyre)

18 et correspondent aux formules suivantes:



EXEMPLE 1 : Mise en évidence de l'activité dépigmentante *in vitro* de l'acide (+)-lichestérinique ((+)AL)

Protocole : Le contenu en mélanine des cellules B16 murines est déterminé par spectrophotométrie, et toutes les concentrations retenues pour les essais ne présentent pas, dans les conditions décrites, de toxicité cellulaire (viabilité des B16 > 80%).

Les cellules sontensemencées en boîte de Pétri de 10 cm à une densité de 7×10^5 par boîte et sont incubées pendant 96 heures, avec une concentration définie de molécule dérivée de lichen, purifiée et solubilisée dans du DMSO. Après traitement, les cellules sont récupérées par un traitement à la trypsine et lavées 2 fois avec du PBS. Le nombre de cellules récupérées est estimé par comptage à l'aide d'un hémocytomètre. Une même fraction est utilisée pour déterminer le contenu en mélanine et la concentration en protéine. Le contenu en mélanine est déterminé par l'absorbance à 405 nm (VersaMax Microplate Reader, Molecular Devices, USA) de la solution cellulaire après solubilisation de la mélanine par de la soude 1M, pendant 15min à 80°C. La concentration en protéine est déterminée selon le protocole du kit « DC Protein Assay » développé par les laboratoires Bio-Rad, USA. Pour chaque échantillon traité, le contenu en mélanine est rapporté à la quantité de protéine et exprimé en pourcentage par rapport à la situation contrôle (solution DMSO seule). Chaque mesure est réalisée en triplicate et chaque expérience est réalisée indépendamment un minimum de 3 fois (sauf pour les dérivés C9AL+ et C5AL+ donnés à titre indicatif).

Les Figures 1 et 2 rassemblent les résultats. Ces figures montrent le contenu en mélanine des cellules B16 traitées pendant 96h en présence d'une molécule donnée (Figure 2), ou d'un mélange (+)-acide lichestérinique ((+)AL)/(+)-acide protolichestérinique ((+)APL)/(+)-acide roccellarique ((+)AR) dans un ratio pondéral 60/25/15 (Figure 1).

En abscisse figurent les molécules testées avec leurs concentrations exprimées en μM .

En ordonnée, le contenu en mélanine est exprimé en pourcentage par rapport au témoin (DMSO seul = concentration de 0.1%).

Les résultats de la Figure 1 montrent que pour un mélange contenant de l'acide (+)-lichestérinique, de l'acide (+)-protolichestérinique et de l'acide (+)-roccellarique dans les proportions respectives 60/25/15, une inhibition de l'ordre de -20 à -50% du taux de mélanine est enregistrée aux concentrations de 1 et 2 μ M.

- 6 Les résultats de la Figure 2 montrent quant à eux que les deux énantiomères de l'acide lichestérinique donnent des activités opposées, soit +10 à +30 % de stimulation de la production de mélanine pour l'acide (-)-lichestérinique (AL-) à des concentrations de 0.5 à 2 μ M, et 10% à 20% de baisse du taux de mélanine pour l'acide (+)-protolichestérinique (APL+) aux mêmes concentrations.

- 12 Par rapport au témoin positif dépigmentant (hydroquinone, induisant une diminution de -20% du taux de mélanine dans les mêmes conditions), l'acide (+)-lichestérinique, l'acide (+)-3-méthyl-5-nonyl-paraconique (C9AL+) et l'acide (+)-3-méthyl-5-pentyl-paraconique (C5AL+) présentent une activité dépigmentante comparable (cas de C5AL+) ou supérieure.

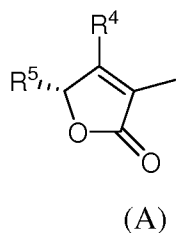
- 18 Dans le même temps, d'autres résultats non donnés ici indiquent que, pour les 2 autres produits constitutifs du mélange et isolés individuellement, les essais dans les mêmes conditions aboutissent à une baisse du taux de mélanine de l'ordre de -20% pour l'acide (+)-protolichestérinique à 0,25 μ M, et non significative pour l'acide roccellarique à 1 μ M, leurs énantiomères respectifs ayant eux aussi le même niveau d'activité à ces mêmes concentrations.

- 24 Les résultats obtenus démontrent donc l'activité dépigmentante de l'acide (+)-lichestérinique et de ses dérivés selon l'invention.

REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'un composé choisi parmi les composés de formule suivante (A) et leurs sels, sous leur forme dextrogyre (+):

6



dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical *n*-butyle, un radical phényle non substitué, un radical phénéthyle non substitué ou un groupe COOR, où $R = Na, H$, méthyle ou éthyle,

- 12 et R^5 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_{13} linéaire ou ramifié, CH_2CCH , Ph, $PhCH_2$, $PhCH_2CH_2$, un radical (alkyle linéaire en C_3 à C_{12})- CF_3 , un radical linéaire alkyle en C_2 à C_{13} avec une insaturation, en position terminale ou non, et $(CH_2)_{13}COR^6$ où $R^6 = OCH_3, OH$ ou CH_3 ,

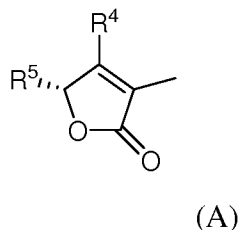
et les composés de formule (A) et leurs sels, sous leur forme lévogyre (-), dans laquelle R^4 est tel que décrit précédemment et R^5 est un radical alkyle en C_1 à C_5 linéaire ou ramifié,

18

comme agent pour dépigmenter la peau et/ou les phanères.

2. Composé choisi parmi les composés de formule suivante (A) et leurs sels, sous leur forme dextrogyre (+):

24



dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical *n*-butyle, un radical phényle non substitué, un radical phénéthyle non substitué ou un groupe COOR, où $R = Na, H$, méthyle ou éthyle,

et R^5 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_{13} linéaire ou ramifié, CH_2CCH , Ph, $PhCH_2$, $PhCH_2CH_2$, un radical (alkyle linéaire en C_3 à C_{12})-
 6 CF_3 , un radical alkyle linéaire en C_2 à C_{13} avec une insaturation, en position terminale ou non, et $(CH_2)_{13}COR^6$ où $R^6 = OCH_3, OH$ ou CH_3 ,

et les composés de formule (A) et leurs sels, sous leur forme lévogyre (-), dans laquelle R_4 est tel que décrit précédemment et R_5 est un radical alkyle en C_1 à C_5 linéaire ou ramifié,

pour son utilisation pour dépigmenter la peau et/ou les phanères.

12

3. Utilisation cosmétique d'un composé selon la revendication 1 ou composé pour son utilisation selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^5 est un radical alkyle en C_1 à C_{13} linéaire ou ramifié choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, *n*-propyle, *n*-butyle, *i*-butyle, *t*-butyle, le radical $-C_5H_{11}$, le radical $-C_9H_{19}$ et le radical $-C_{13}H_{27}$.

18

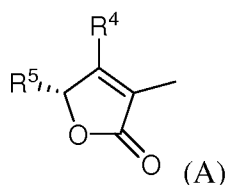
4. Utilisation cosmétique d'un composé selon la revendication 1 ou composé pour son utilisation selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^5 est un radical alkyle en C_2 à C_{13} avec une insaturation non terminale en *cis*, de préférence le radical $C_2H_5CHCHC_5H_{10}$ - en *cis*.

24 5. Utilisation cosmétique d'un composé selon la revendication 1, 3 ou 4, ou composé pour son utilisation selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que le composé ou son sel, sous forme dextrogyre, est présent en une quantité comprise entre 0,0001% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

6. Utilisation cosmétique d'un composé selon la revendication 1 ou 3, ou composé
 30 pour son utilisation selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que R^4 est le groupe COOH, et R^5 est un radical alkyle en C_1 à C_{13} linéaire ou ramifié.

7. Utilisation cosmétique d'un composé selon la revendication 1, 3 ou 6, ou composé pour son utilisation selon la revendication 2, 3 ou 6, caractérisé en ce que le composé est choisi parmi l'acide (+)-lichestérinique, l'acide (+)-3-méthyl-5-nonyl-paraconique et l'acide (+)-3-méthyl-5-pentyl-paraconique.

6 8. Composé choisi parmi les composés de formule (A) et leurs sels, sous leur forme dextrogyre (+) :



dans laquelle R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical *n*-butyle, un radical phényle non substitué, un radical phénéthyle non substitué ou un groupe COOR, où

12 $R = Na, H$, méthyle ou éthyle,

et R^5 est choisi parmi un radical (alkyle linéaire en C_3 à C_{12})- CF_3 et un radical alkyle linéaire en C_2 à C_{13} avec une insaturation, en position terminale ou non,

et les composés de formule (A) et leurs sels, sous leur forme lévogyre (-), dans laquelle R^4 est tel que décrit précédemment et R^5 est un radical alkyle en C_1 à C_5 linéaire ou ramifié.

18

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R^5 est le radical $C_2H_5CHCHC_5H_{10}$ - en cis.

10. Composé selon la revendication 8 ou 9 pour son utilisation comme médicament.

1/2

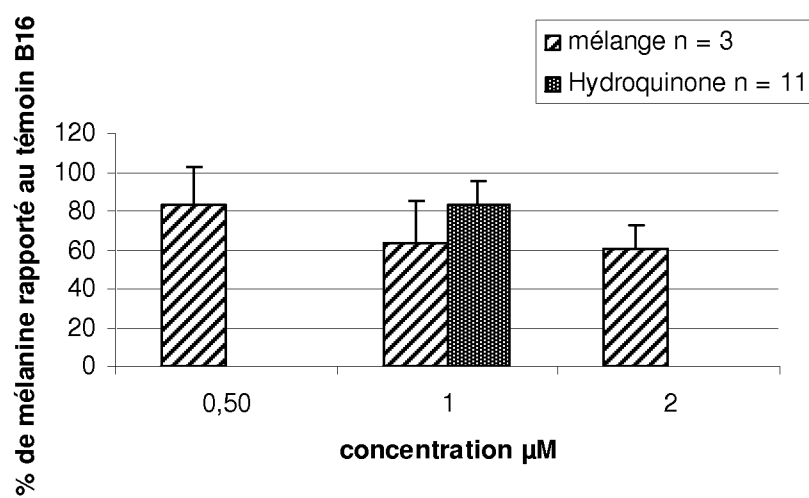
Taux de mélanine du mélange AL+/APL+/AR+: 60/25/15

FIGURE 1

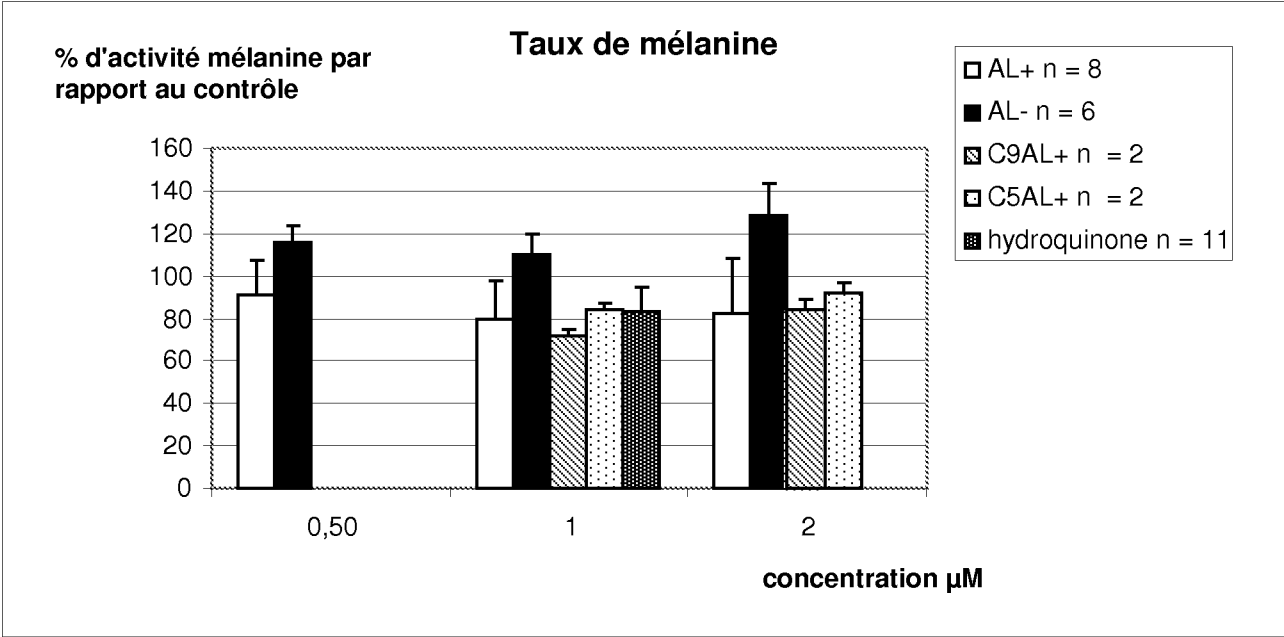


FIGURE 2