

Señores

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER

Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-156117- -00002-0000

Fecha: 2013-09-26 08:48:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31 32

Re.: Expediente No. 13 156.117

**Solicitud de Patente a nombre de
EXSYMOL S.A.M.**

Código 002 – 001 - 444

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta a su requerimiento contenido en el Oficio No. 13853, dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Acompaño el documento en que consta la cesión del derecho a la patente del Inventor

- Marie-Christine Seguin

a favor de la sociedad solicitante EXSYMOL S.A.M.. debidamente firmado.

2. Acompaño la copia de la solicitud en Mónaco No. 002588 de la cual se reivindica prioridad, certificada por la Administración que la recibió, junto con la traducción de sus reivindicaciones.

3. Acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa correspondiente a seis (6) reivindicaciones adicionales a partir de la décima (10), Recibo No. 96,887

Le solicito se sirva agregar este escrito y sus anexos al expediente y continuar con el trámite de la solicitud.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2.978 del C.S.J.

2

PATENT OF INVENTION ASSIGNMENT

The undersigned

Mrs Marie-Christine SEGUIN

domiciled in 4, boulevard d'Italie, MC-98000 Monaco, Principality of Monaco

hereby appoint(s) Dr. GERMAN CASTILLO GRAU, and/or Dr. ADRIANA CASTILLO GIBSON and/or Dr. LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON, domiciled in Bogotá, Colombia, with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor, as attorneys with ample and sufficient power, including that of receiving notifications and appointing judicial and extra-judicial attorneys, to apply for and obtain from the Colombian offices and authorities the Patent of Invention for

FAMILY OF POLYAMINE ARYLETHYLAMIDE COMPOUNDS, AND THEIR COSMETIC OR DERMOCOSMETIC APPLICATIONS

to be issued in the name of

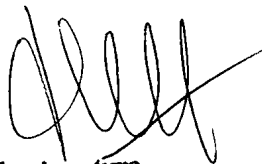
EXSYMOL S.A.M.

domiciled in 4, avenue Albert II, MC-98000 Monaco, Principality of Monaco

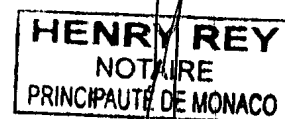
to whom assignment has been made of all rights and titles on said invention/creation without any restriction whatsoever.

Given and signed in Monaco

Inventor,



Vu pour la certification simplement matérielle de la signature de Madame Marie-Christine SEGUIN apposée ci-contre, sans conférer au document un caractère d'acte authentique.

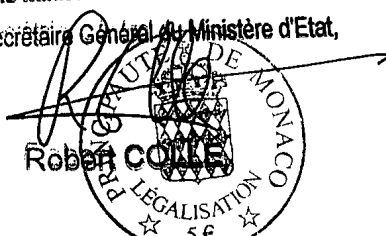


Vu pour légalisation de la signature:
de Maître **Henry REY**,
Notaire à **MONACO**
apposée ci-contre

Monaco, le 09 IIIII 2013

En la Présence de

Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat,



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPALITE DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par Monsieur Robert COLLE

3. agissant en qualité de Secrétaire Général du Ministère d'Etat

4. est revêtu du sceau/timbre de PRINCIPALITE DE MONACO

- LE SECRETAIRE GENERAL -

ATTESTE

5. à Monaco

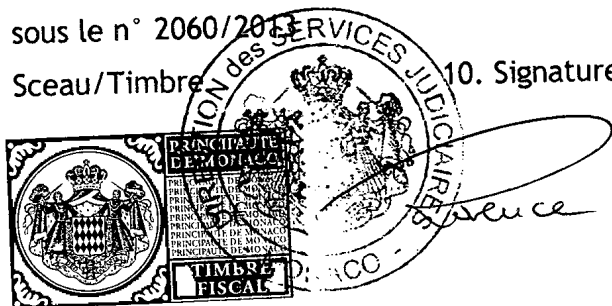
6. le 10 juillet 2013

7. par Martine PROVENCE, Secrétaire Général de la Direction des
Services Judiciaires

8. sous le n° 2060/2013

9. Sceau/Timbre

10. Signature :



PRINCIPAUTÉ DE MONACO

MINISTÈRE D'ÉTAT

DIRECTION DE L'EXPANSION ÉCONOMIQUE
DIVISION DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

COPIE OFFICIELLE

D'UN BREVET DELIVRE SANS GARANTIE DU GOUVERNEMENT EN DATE DU
16/01/2013 SOUS LE N° 200154

Demande déposée 02/07/2012 (11H 35) sous le PV n° 2588

par :

S.A.M. EXSYMOL
4, Avenue Albert II
98000 MONACO (Principauté)

pour :

"Famille de composés aryléthylamides polyaminés, et leurs applications cosmétiques ou dermocosmétiques."

durée de la protection :

*20 années à compter du dépôt sous réserve
du paiement d'un droit annuel ou annuité
(Art. 4 de la loi n° 606 du 20 juin 1955 modifiée)*

DUPLICATA

5

10

BREVET D'INVENTION

TITRE DE L'INVENTION :

15

**FAMILLE DE COMPOSÉS ARYLÉTHYLAMIDES POLYAMINÉS, ET
LEURS APPLICATIONS COSMÉTIQUES OU DERMOCOSMÉTIQUES**

DÉPOSANT :
EXSYMOL S.A.M.

20

INVENTEUR :
M.C. SEGUIN

25

30

35

L'invention a pour objet une famille de composés stables aryléthylamides polyaminés, et l'utilisation de ces composés comme agents inhibiteurs des dommages de l'ADN induits par les sous-produits de la glycosylation non enzymatique des tissus cutanés.

L'invention concerne également des compositions cosmétiques ou dermocosmétiques destinées à lutter contre les désordres cutanés associés à ces mêmes sous-produits de glycosylation.

TPV

h

Le processus de glycosylation non enzymatique des protéines est un phénomène identifié de longue date, consistant initialement en la condensation spontanée de sucres réducteurs, tels le glucose ou le fructose, avec les fonctions aminées N-terminales de certains constituants protéiques ou lipoprotéiques, tels les aminoacides lysine et arginine. A la différence du processus de glycosylation enzymatique, génétiquement programmé, un tel processus conduit défavorablement, après une suite de réactions en chaîne et des réarrangements moléculaires complexes, à des altérations irréversibles des protéines.

La nuisance de ces altérations sur les tissus biologiques, et les cellules qui les composent, est clairement établie, avec des conséquences physiologiques multiples : altérations fonctionnelles des protéines conduisant à des dysfonctionnements du métabolisme cellulaire (perturbations des activités enzymatiques), altérations des propriétés mécaniques de certains tissus de soutien, déclenchement de processus inflammatoires ou de stress oxydatif avec la production de cytokines ou d'espèces réactives dérivées de l'oxygène, atteintes au processus de réparation, etc. Il est d'ailleurs démontré que de telles modifications des protéines jouent un rôle essentiel dans le développement ou l'accélération de certaines pathologies, notamment liées à l'âge, telles le diabète sucré, l'athérosclérose, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, l'insuffisance rénale, etc (J. Uribarri et al., J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. (2007), vol.62, pp.437-433).

Concernant la peau de manière spécifique, l'impact du processus de glycosylation non enzymatique des protéines, en particulier sur son vieillissement, est sans conteste. En effet, une fois glyquées par la condensation spontanée du sucre, les protéines cutanées, en particulier celles de structure telle que le collagène ou l'élastine, se rigidifient avec l'accumulation de liaisons croisées covalentes interfibrilles. Les propriétés visco-élastiques de la peau se trouvent être alors amoindries, accentuant les rides naissantes ou formées. Le renouvellement de ces protéines

cutanées est également ralenti (Dyer D.G. et al., J. Clin. Invest. (1993), vol.91, pp.2463-9).

Une autre connaissance bien acquise aujourd'hui, et non des moindres, sur le processus de glycosylation non enzymatique des protéines est que ce processus complexe libère aussi des substances, que l'on désigne souvent par le terme de "sous-produits de glycosylation", qui se comportent comme de véritables toxines. D'ailleurs, à l'instar d'un récent article et de son titre « *Glycotoxins : a possible threat to health ?* » (Odetti P. et al., Mediterr. J. Nutr. Metab., (2008), vol.1, pp. 63-67), il est de plus en plus relevé dans la littérature, et tel l'exposé de l'invention ci-après, la terminologie plus suggestive de "glycotoxines" pour désigner l'ensemble des produits délétères résultant du processus de glycosylation non enzymatique des protéines (Koschinski T. et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA (1997), vol.94, pp.6474-6479). Il s'agit d'un ensemble mal défini de substances parmi lesquelles on peut toutefois distinguer les composés α -cétoaldéhydes tels que le glyoxal, le méthyl-glyoxal ou le déoxyglucosone.

Une caractéristique des glycotoxines, particulièrement préjudiciable pour les organismes vivants, est leur capacité à endommager l'ADN des cellules. En effet, de telles modifications peuvent induire des mutations géniques responsables d'une instabilité génomique. A titre d'exemple, il est ainsi rapporté le caractère mutagène des sous-produits formés lorsque la protéine albumine bovine (BSA) est incubée *in vitro* avec du glucose (Ogata M. et al., J. Clin. Biochem. Nutr. (2006), vol.38, pp.176-179). Plusieurs α -cétoaldéhydes, et en particulier les glyoxal et méthyl-glyoxal susmentionnés, sont annoncés capables d'induire des mutations sur des gènes de souche bactérienne et de cellules humaines (Ueno H. et al., Mutat. Res. (1991), vol.251, pp.99-107). Plus récemment, il est rapporté le potentiel génotoxique des glycotoxines susceptible de résulter de la formation d'adduits stables par réaction avec certains nucléosides constitutifs de l'ADN (Ahmad S., Biochem. Biophys. Res. Commun. (2011), vol.15, pp.568-74). Le méthyl-glyoxal cible ainsi particulièrement les guanosines de l'ADN des chaînes nucléosidiques, entraînant

alors, en l'absence d'une réparation efficace, l'apparition de mutations lors du processus de réplication de l'ADN (Wuenschell G.E. et al., Biochemistry (2010), vol.49, pp.1814-1821).

5 En conséquence, prenant en compte ces différents constats, la demanderesse s'est attachée à l'identification de substances, à visée cosmétique ou dermocosmétique, capables d'interférer sur le processus de glycosylation non enzymatique des protéines, avec pour objectif majeur d'éviter tout dommage
10 affectant l'ADN des cellules cutanées et résultant de la production de glycotoxines. Il est en effet un enjeu aujourd'hui dans l'industrie cosmétique, particulièrement dans la lutte contre la sénescence prématurée des cellules cutanées, de protéger l'ADN génomique de cellules telles les
15 kératinocytes ou les fibroblastes.

Avec cet objectif, la demanderesse a recherché plus précisément des structures originales capables de piéger, lors du processus de glycosylation non enzymatique des protéines, les sous-produits de glycosylation tels les glycotoxines
20 génotoxiques décrites ci-avant, tout en veillant à ce que les adduits (glycotoxine-piègeur) formés ne soient pas génotoxiques, mais aussi que ces mêmes adduits ne puissent évoluer vers la formation de produits eux-mêmes génotoxiques. Il est effectivement de première importance dans le cadre
25 d'une finalité cosmétique ou dermocosmétique de s'assurer, outre de l'innocuité des substances, également de l'innocuité des sous-produits réactionnels résultant de l'activité cosmétique visée.

Concernant l'état de la technique attaché aux objectifs de
30 la demanderesse, l'art antérieur révèle essentiellement, à la connaissance de celle-ci, des substances ou préparations affichant un simple profil préventif ou inhibiteur dans la formation de produits de glycosylation. Ainsi, à titre d'exemple, les substances de la famille des guanidines telles
35 l'aminoguanidine et la metformine sont d'intérêt thérapeutique pour leur capacité à se lier aux sous-produits précoces de glycosylation (Matsuki K. et al., Atherosclerosis (2009), vol.206, pp.434-8). Plusieurs sels de thiazolium, particulièrement le bromure de N-phénacyl thiazolium ou "PTB",

seraient aussi d'intérêt thérapeutique en raison de leur capacité à rompre les liaisons croisées entre protéines (Ulrich P. et al., Diabetologia (1997), vol.40, pp.S157-S159).

En matière de soin cutané, certains dérivés hydroxylés de benzofuranne sont utilisés à des fins cosmétiques pour leurs propriétés limitantes, annoncées même inhibitrices, de la réaction de glycosylation non enzymatique de protéines dermiques ou kératiniques (brevet FR 2833165). Les demandeurs des brevets FR 2802425 et WO 2010/010248 sont parvenus à identifier des extraits végétaux, respectivement de la famille des Ericaceae et Sapotaceae, pour la protection de cellules et protéines cutanées avec un même résultat limitant ou inhibiteur. Mais il est à souligner que nul de ces documents n'apporte en combinaison, et un enseignement sur un bénéfice à l'encontre de l'ADN de cellules cutanées vis-à-vis spécifiquement de glycotoxines génotoxiques, et un enseignement sur le devenir des sous-produits de glycosylation détoxifiés. Plus largement, il est également cité les vertus antioxydantes de produits possédant un groupement imidazole, objets de la demande de brevet WO95/12581 déposée par la demanderesse, exploitées pour diverses applications thérapeutiques et cosmétologiques.

Avec comme base initiale de viser une structure polyamine linéaire à l'instar des substances spermine et spermidine d'intérêt contre la glycosylation non enzymatique de certaines protéines (Gugliucci A. et al. Life Sciences (2003), vol.72, pp.2603-2616), la demanderesse a ainsi découvert qu'une famille limitée de composés, obtenue par réaction de couplage entre un panel d'acides aminoalcanoïques et des éthylamines primaires portant un noyau aromatique ou un hétérocycle aromatique, présentait un comportement général d'inhibiteur des dommages de l'ADN induits par les sous-produits délétères de glycosylation tels les glycotoxines. Les composés de l'invention présentent les propriétés avantageuses suivantes :

- une capacité à protéger une protéine cible nucléaire privilégiée des glycotoxines, les histones [cf. test 1 ci-après]. Les histones constituent des protéines essentielles à l'enroulement de l'ADN autour du nucléosome, puisqu'elles orchestrent le niveau de compaction ou de relaxation de la

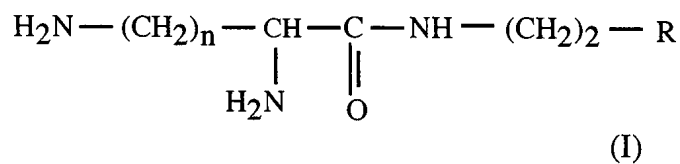
chromatine, forme sous laquelle se présente l'ADN dans le noyau et qui permet une accessibilité des systèmes de réparation au site de dommages de l'ADN (Roberts et al., Mut. Res. (2003), vol.522, pp.45-56) ;

5 - une capacité à supprimer le caractère mutagène des sous-produits génotoxiques issus de la glycosylation non enzymatique d'une protéine par du fructose, reflétée par une capacité à réduire significativement, voire totalement, le nombre de mutations (dites "réverses") induites dans un procaryote de référence [cf. test 2 ci-après] ;

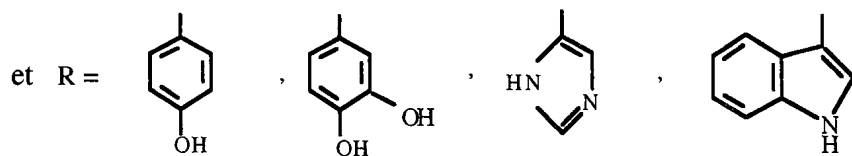
10 - une capacité à supprimer le caractère mutagène d'une glycotoxine de référence, le méthyl-glyoxal [cf. test 3 ci-après] ;

15 - une capacité à interférer sur le processus de glycosylation non enzymatique avec la propriété de ne pas former, en conditions glycosylantes, de sous-produits génotoxiques, ou de ne pas évoluer dans ces conditions vers la formation de tels sous-produits [cf. test 4 ci-après].

20 L'invention a donc pour premier objet une famille de composés stables aryléthylamides polyaminés, caractérisée en ce que ladite famille est représentée par la formule générale (I) suivante :

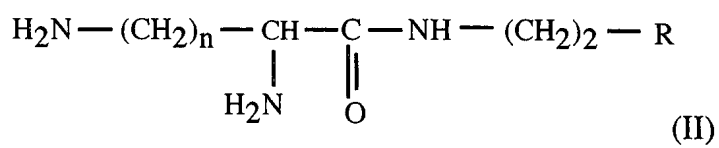


dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 4$

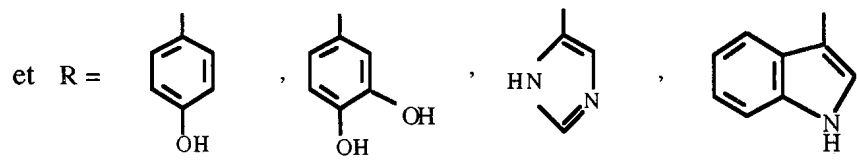


25 à l'exception du composé où $n = 3$ et R = imidazole.

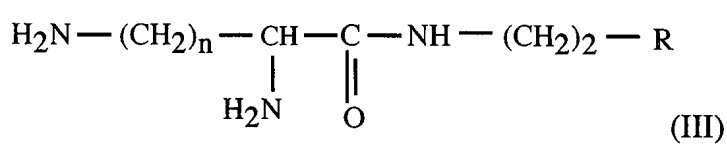
Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, les composés de l'invention sont représentés par la formule (II) ci-après :



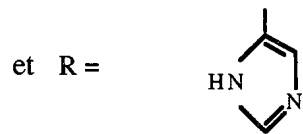
dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 2$



Suivant un autre mode de réalisation préféré de l'invention, les composés de l'invention sont représentés par la formule (III) ci-après :



dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 2$



A titre d'exemples non limitatifs de composés aryléthylamides polyaminés de formule (I), on peut citer notamment les composés suivants :

- N-((4-imidazolyl)éthyl)-L-lysineamide
- N-((4-imidazolyl)éthyl)-L-ornithineamide
- N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide
- N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- N-((3-indolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- N-((4-hydroxyphényl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- N-((3,4-dihydroxyphényl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide

A titre d'exemples non limitatifs de composés aryléthylamides polyaminés de formule (II), on peut citer notamment les composés suivants :

- N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide
- N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- N-((3-indolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- N-((4-hydroxyphényl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- N-((3,4-dihydroxyphényl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide

Les composés aryléthylamides polyaminés de formule (III) sont les suivants :

- *N*-((4-imidazoly)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide
- *N*-((4-imidazoly)éthyl)- α,β -diaminopropanamide.

5 Suivant un mode de réalisation encore plus avantageux de l'invention, les formules (I), (II) et (III) susmentionnées visent tout particulièrement les composés aryléthylamides polyaminés *N*-((4-imidazoly)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide et *N*-((4-imidazoly)éthyl)- α,β -diaminopropanamide, plus
10 particulièrement le composé *N*-((4-imidazoly)éthyl)- α,β -diaminopropanamide.

Selon un deuxième aspect, l'invention s'étend également à une composition, à usage cosmétique ou dermocosmétique, destinée à prévenir ou limiter le "risque génotoxique" associé
15 au processus de glycosylation non enzymatique, et en particulier associé à la formation de sous-produits de glycosylation génotoxiques (glycotoxines). Ladite composition comprend en association avec tout adjuvant physiologiquement compatible avec la peau, à titre d'ingrédient actif principal,
20 un composé de formule générale (I), (II) ou (III) tel que défini ci-avant, se présentant sous forme solide pulvérulente, soluble en milieu aqueux ou hydroalcoolique mais insoluble dans l'éthanol, stable sur une large gamme de pH (3-9).

Dans le cadre de la présente invention, on entend par
25 "ingrédient actif principal" une substance active capable de de détoxifier les glycotoxines et de s'opposer à leur formation et leurs effets délétères.

Avantageusement, la quantité de composé de formule générale (I) dans la composition ci-dessus est comprise entre 0,01 %
30 et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0,01 % et 0,5 % en poids.

Les compositions selon l'invention sont adaptées à une administration par voie topique cutanée, présentées sous toutes les formes normalement utilisées pour une telle
35 administration. A titre indicatif et non limitatif, les compositions peuvent se présenter sous la forme de suspensions, lotions, crèmes, gels aqueux ou hydroalcooliques, poudres et émulsions multiples pouvant être éventuellement des microémulsions ou des nanoémulsions, etc.

12
Les compositions selon l'invention peuvent aussi être formulées pour une administration par voie orale illustrée de façon non limitative par un comprimé, un gélule, une capsule, un cachet, un sachet, une pâte, un liquide (émulsionné ou non) etc.

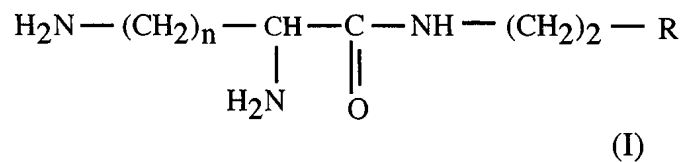
Les compositions selon l'invention peuvent contenir comme adjuvant physiologiquement acceptable au moins un adjuvant connu de l'Homme du métier et acceptable dans les domaines cosmétique ou dermocosmétique, choisi parmi les huiles, les cires, les élastomères de silicone, les tensioactifs, les co-tensioactifs, les épaississants et/ou gélifiants, les humectants, les émoullients, les filtres solaires organiques ou inorganiques, les photostabilisants, les conservateurs à l'exception des conservateurs donneurs d'aldéhydes, les colorants, les agents matifiants, les agents tenseurs, les séquestrants, les parfums, etc., et leurs mélanges.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre comprendre un ou plusieurs actifs additionnels, l'Homme du métier veillant toutefois à ce que les éventuels composés complémentaires actifs, ainsi que leurs proportions, soient choisis de telle manière à ce que les propriétés avantageuses reconnues aux compositions selon l'invention ne soient pas altérées. Ces actifs additionnels peuvent être choisis, sans que cette liste ne soit limitative, parmi les agents déglycants, les agents stimulant la synthèse de collagène ou d'élastine ou prévenant leur dégradation, les agents stimulant la synthèse de glycosaminoglycanes ou de protéoglycanes ou prévenant leur dégradation, les agents augmentant la prolifération cellulaire, les agents dépigmentants ou propigmentants, les agents antioxydants ou anti-radicalaires ou anti-pollution, les agents hydratants, les agents stimulant la lipolyse, les agents drainants ou détoxifiants, les agents anti-inflammatoires, les agents accélérateurs de pénétration, les agents desquamants, les agents apaisants et/ou anti-irritants, les agents astringents, les agents agissant sur la microcirculation, etc., et leurs mélanges.

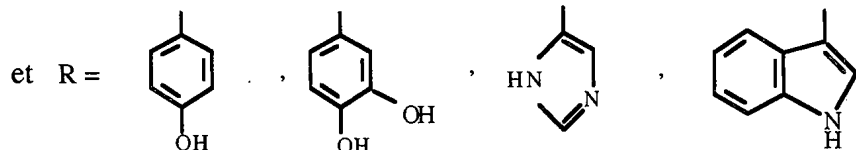
Les compositions selon l'invention visent à prévenir ou lutter contre tout désordre cutané associé au processus de glycosylation non enzymatique des protéines et à la formation

de glycotoxines génotoxiques, choisi parmi la sénescence prématurée des cellules cutanées, l'éclaircissement de la peau, etc. Dans de telles compositions, le composé aryléthylamide polyaminé est préférentiellement de formule (III), plus particulièrement encore le composé *N*-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide.

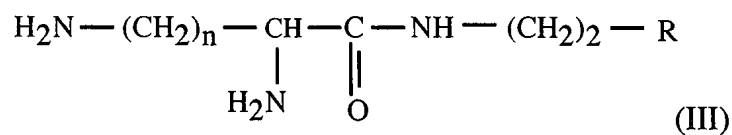
Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation cosmétique ou dermocosmétique d'un composé aryléthylamide polyaminé comme agent inhibiteur des dommages de l'ADN induits par les glycotoxines génotoxiques, ledit composé aryléthylamide polyaminé étant de formule générale (I) suivante :



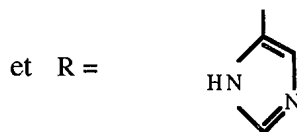
dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 4$



De préférence dans l'utilisation ci-dessus, il est sélectionné un composé de formule (III) suivante :



dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 2$



et de manière préférée le composé *N*-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide.

Un autre objet de l'invention concerne une méthode de soin cosmétique qui comprend l'application sur au moins une partie de la peau du corps, d'une composition cosmétique telle que défini ci-dessus en quantité efficace pour lutter contre les

désordres cutanés associés aux sous-produits de la glycosylation non enzymatique des tissus cutanés.

Exemple 1 :

A titre d'illustration, il est mentionné ci-après deux exemples de formulation de composition selon l'invention, contenant un composé aryléthylamide polyaminé de formule générale (I) précitée :

Formule A (crème)

	N-((4-imidazoly1)éthyl)- α,β -diaminopropanamide	0,05 %
	Polyisobutène hydrogéné	7 %
	Myristate d'isobutyle	3 %
15	Palmitate de cétyle	7 %
	Monostéarate d'éthylène glycol	5 %
	Laurate sorbitan	2 %
	Polysorbate 20	2 %
	Carbomer (copolymère d'acrylate/acrylamide & huile minérale)	0,3 %
20	Phénoxyéthanol	0,5 %
	Eau	qsp 100%

Formule B (gel)

25	N-((4-imidazoly1)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide	0,1 %
	Carbomer (copolymère d'acrylate/acrylamide & huile minérale)	1,5 %
	Benzoate de sodium	0,2 %
	Acide sorbique	1 %
	1,3-butanediol	10 %
30	Glycérine	5 %
	Soude	0,13 %
	Phénoxyéthanol	0,9 %
	Eau	qsp 100%

35

Exemple 2 :

L'invention est illustrée ci-après, à titre purement indicatif, par les tests suivants évoqués plus haut dans la description de l'invention (tests 1 à 4).

40

Il est aussi à signaler que les premiers résultats d'études *in vivo* menées sur l'Homme (Test d'applications répétées sous patch, prestataire : Sté Evic Romania) indiquent une bonne tolérance cutanée d'un composé aryléthylamide polyaminé selon la présente invention.

45

Test 1 : mise en évidence de la capacité des composés aryléthylamides polyaminés de formule générale (I) à protéger des protéines essentielles à l'enroulement de l'ADN nucléaire,

15

les histones, vis-à-vis d'une glycotoxine de référence, le méthyl-glyoxal (MGO)

Une solution d'histones purifiées (5mg/ml), enrichie en histone H1, est incubée en présence de la glycotoxine de référence MGO (10mM) durant 24h à 37°C sous agitation. Afin de suivre spécifiquement la fluorescence des produits issus de la glycosylation non enzymatique des histones, il est nécessaire de s'affranchir de la fluorescence du MGO, ainsi que de celle des produits glycotoxines-piégeur, pour cela le mélange de réaction est dialysé. Le mélange est introduit dans une cassette de dialyse et subira 3 bains successifs de 3 heures chacun dans une solution de tampon NaH₂PO₄ (83,3mM), dans lequel est dilué le MGO. La fluorescence du mélange dialysé, indicative de l'endommagement des histones par réaction avec le MGO (formation d'adduits) est mesurée par fluorimétrie (λ d'excitation: 340nm ; λ d'émission: 470nm). L'unité de mesure correspond à des RFU (de l'anglais Relative fluorescence Unit).

Composé	RFU
histones + MGO 10 mM (contrôle)	62231
N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide 10 mM + histones + MGO 10 mM	20441
N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide 10 mM + histones + MGO 10 mM	21526

Les résultats soulignent, pour les composés N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide et N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide selon l'invention, une capacité à diminuer fortement la formation de produits de glycosylation non-enzymatique générés par réaction de la glycotoxine avec les histones.

Test 2 : mise en évidence de la capacité des composés aryléthylamides polyaminés de formule générale (I) à détoxifier les glycotoxines libérées par une protéine glycosylée

L'étude a été réalisée sur une souche bactérienne *Salmonella typhimurium* (TA 100) appartenant aux souches de

JFV

16

référence utilisées pour le test réglementaire d'Ames (ICH steering committee, 19 Juillet 1995, Guidance on specific aspect of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals), l'objectif étant de déterminer dans les colonies de souches mutées le nombre de révertants, indicateurs de la mutagénèse, du système caséine-fructose, en présence ou en absence d'un composé selon l'invention.

Expérimentalement, 2,7g de D-(+)-fructose sont solubilisés à température ambiante dans 100mL de tampon phosphate. Après prélèvement de 20g de la solution limpide incolore ($C_{\text{fructose}} = 150\text{mM}$), 0,600g de caséinate de sodium sont introduits jusqu'à solubilisation complète. La solution est alors introduite en 2 x 10mL dans des tubes à essai à bouchon vissé, puis placée dans un bain d'huile à 120°C pendant 1h.

Parallèlement, la souche TA 100 est mise en culture dans du Nutrient Broth Oxoid N°2 (NBO2) supplémentée en Ampicilline. La culture est placée une nuit à 37°C dans un agitateur orbital (88 tr/min) de façon à ce que les bactéries se trouvent en phase exponentielle de croissance (10^7 à 10^9 bactéries/ml). Par ailleurs, 0,92g de composé selon l'invention, le N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide sont solubilisés dans une solution tampon de phosphate salin (PBS) fraîchement préparée. A différentes concentrations (400 μl) de composé selon l'invention sont ajoutés successivement 500 μl de caséine glyquée susmentionnée et 100 μl de la suspension bactérienne susmentionnée, le mélange résultant étant incubé 30 minutes à 37°C sous agitation orbitale (122 tr/min). 2 ml de gélose molle supplémentée en Histidine Biotine et maintenue à 45°C sont ajoutés et, après mélange au vortex, sont déposés sur boîte de pétri contenant de la gélose dure Vogel-Bonner. Après solidification les boîtes ont été transférées dans l'incubateur à 37°C pendant 48-72h.

L'essai a été réalisé en absence d'activateur métabolique selon la méthode de pré-incubation sur la souche TA 100. Le comptage des colonies est alors réalisé manuellement.

Les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-après, en comparaison à un témoin négatif (tampon phosphate PBS).

17

Tableau 2

Composé	Nbre de révertants	R
témoin (PBS)	84	1
caséine fructosylée	138	1,64
<i>N</i> -((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide (7,5 mM)	119	1,42
<i>N</i> -((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide (15 mM)	93	1,11

Les résultats soulignent que le composé *N*-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide selon l'invention est capable de diminuer fortement la toxicité des glycotoxines formées. Un effet dose est en outre observé.

Test 3 : mise en évidence de la capacité des composés aryléthylamides polyaminés de formule générale (I) à détoxifier une glycotoxine de référence, le méthyl-glyoxal (MGO)

L'étude a été réalisée de manière quasi-identique au test 2 ci-avant, avec toutefois une solution de MGO à la concentration de 140 μ M venant remplacer les 500 μ l de caséine glyquée. Outre le composé *N*-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide, on a également testé les composés suivants selon l'invention, à différentes concentrations :

- *N*-((4-hydroxyphényl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- *N*-((4-imidazolyl)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide
- *N*-((3,4-dihydroxyphényl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide
- *N*-((4-imidazolyl)éthyl)-L-lysineamide.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3 ci-après, en comparaison au tampon phosphate PBS (témoin négatif).

JFV

18

Tableau 3

Composé	Nbre de révertants
Témoin (PBS)	72
Méthyl-glyoxal 280 µM	308
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (75 µM)	141
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (750 µM)	95

Composé	Nbre de révertants
Témoin (PBS)	91
Méthyl-glyoxal 140 µM	161
N-((4-hydroxyphényl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (75 µM)	152

Composé	Nbre de révertants
Témoin (PBS)	91
Méthyl-glyoxal 140 µM	161
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,γ-diaminobutanamide (75 µM)	154
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,γ-diaminobutanamide (750 µM)	116

5

Composé	Nbre de révertants
Témoin (PBS)	91
Méthyl-glyoxal 140 µM	161
N-((3,4-dihydroxyphényl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (75 µM)	161
N-((3,4-dihydroxyphényl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (750 µM)	111

JFV

19

Composé	Nbre de révertants
Témoin (PBS)	91
Méthyl-glyoxal 140 µM	161
N-((4-imidazolyl)éthyl)-L-lysineamide (75 µM)	141
N-((4-imidazolyl)éthyl)-L-lysineamide (750 µM)	132

Les résultats soulignent qu'un panel assez vaste de composés selon l'invention sont capables de réduire fortement la mutagénicité du méthyl-gloxal.

Test 4 : mise en évidence de la capacité des composés aryléthylamides polyaminés de formule générale (I) à interférer sur le processus de glycosylation non enzymatique sans former de sous-produits mutagènes

L'étude a été réalisée de manière quasi-identique au test 2 ci-avant, avec toutefois du D-glucose venant remplacer le D-(+)-fructose et selon les conditions suivantes. Expérimentalement, 18,02g de D-glucose sont solubilisés à température ambiante dans 100mL d'eau. Après prélèvement de 10mL de la solution, 10 mM de composé selon l'invention, le N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide, sont introduits avec ajustement du pH par addition de lessive de soude. Le mélange réactionnel résultant est alors introduit dans un tube à essai à bouchon vissé, puis chauffé 80 minutes à 100°C.

Parallèlement, la souche TA 100 est mise en culture dans du Nutrient Broth Oxoid N°2 (NBO2) supplémentée en Ampicilline. La culture est placée une nuit à 37°C dans un agitateur orbital (88 tr/min) de façon à ce que les bactéries se trouvent en phase exponentielle de croissance (10⁷ à 10⁹ bactéries/ml).

A 100 µl de solution d'essai sont ajoutées 100 µl de la suspension bactérienne susmentionnée et 500 µl de tampon phosphate PBS, le mélange résultant étant incubé 1h à 37°C sous agitation orbitale (122 tr/min). 2 ml de gélose molle supplémentée en Histidine Biotine et maintenue à 45°C sont ajoutés et, après mélange au vortex, sont déposés sur boîte de pétri contenant de la gélose dure Vogel-Bonner. Après

JFV

20

solidification les boites ont été transférées dans l'incubateur à 37°C pendant 48-72h.

5 L'essai a été réalisé en absence d'activateur métabolique selon la méthode de pré-incubation sur la souche TA 100. Le comptage des colonies est alors réalisé manuellement. Les résultats sont présentés dans le tableau 4 ci-après, en comparaison à deux témoins : une référence négative (tampon phosphate PBS) et une référence positive mutagène (azoture de sodium NaN3).

10

Tableau 4

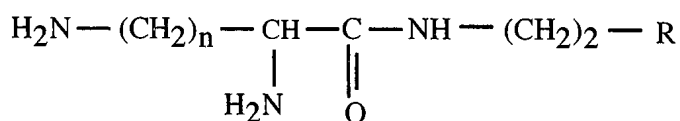
Composé	Nbre de révertants
Témoin (PBS) (révertants spontanés)	88
Témoin (NaN ₃) (référence positive)	211
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (1,667 µl/boîte)	104
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (25 µl/boîte)	95
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (50 µl/boîte)	90
N-((4-hydroxyphényl)éthyl)-α,β-diaminopropanamide (50 µl/boîte)	93
N-((4-imidazolyl)éthyl)-α,γ-diaminobutanamide (50 µl/boîte)	93
N-((4-imidazolyl)éthyl)-L-lysynamide (50 µl/boîte)	99

15 Les résultats soulignent que les composés aryléthylamides polyaminés de formulé générale (I) selon l'invention ne génèrent pas, malgré les conditions glycosylantes, de sous-produits mutagènes.

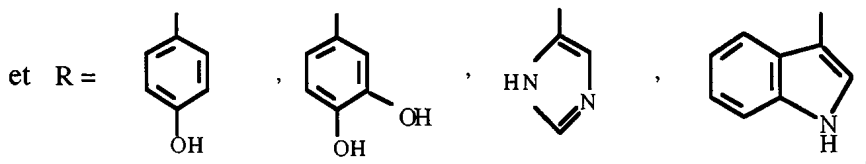
21

REVENDEICATIONS

1. Composé aryléthylamide polyaminé, caractérisé en ce qu'il
5 est représenté par la formule générale (I) suivante :

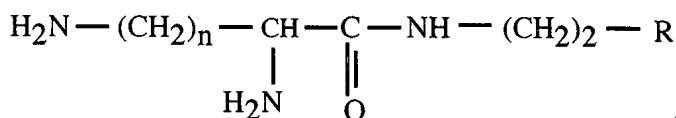


(I)

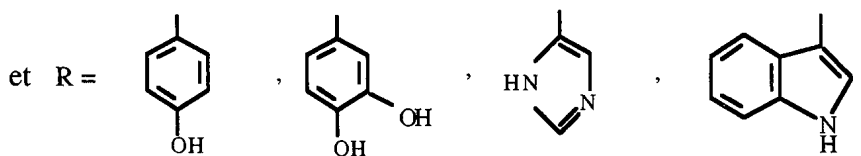
dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 4$ 

à l'exception du N-((4-imidazolyl)éthyl)-L-ornithinamide.

- 10 2. Composé aryléthylamide polyaminé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule générale (II) suivante :



(II)

dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 2$ 

15

3. Composé aryléthylamide polyaminé selon la revendication 1
ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit du N-((4-
imidazolyl)éthyl)- α,γ -diaminobutanamide ou du N-((4-
20 imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide.

4. Composé aryléthylamide polyaminé selon la revendication 3,
caractérisé en ce qu'il s'agit du N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -
diaminopropanamide.

25

JFV

5'. Composition cosmétique ou dermocosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend, en association avec tout adjuvant physiologiquement compatible avec la peau, à titre d'ingrédient actif principal, un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit composé de formule générale (I) est choisi parmi le $N-((4\text{-imidazolyl})\text{éthyl})-\alpha,\gamma\text{-diaminobutanamide}$ et le $N-((4\text{-imidazolyl})\text{éthyl})-\alpha,\beta\text{-diaminopropanamide}$.

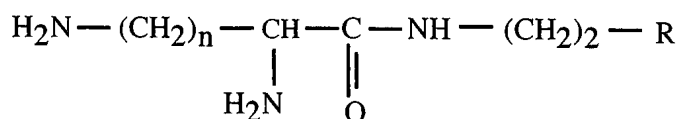
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit composé de formule générale (I) est le $N-((4\text{-imidazolyl})\text{éthyl})-\alpha,\beta\text{-diaminopropanamide}$.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que la quantité dudit composé de formule générale (I) est comprise entre 0,01 % et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs actifs choisis parmi les agents déglycants, les agents stimulant la synthèse de collagène ou d'élastine ou prévenant leur dégradation, les agents stimulant la synthèse de glycosaminoglycanes ou de protéoglycanes ou prévenant leur dégradation, les agents augmentant la prolifération cellulaire, les agents dépigmentants ou pro-pigmentants, les agents antioxydants ou anti-radicalaires ou anti-pollution, les agents hydratants, les agents stimulant la lipolyse, les agents drainants ou détoxifiants, les agents anti-inflammatoires, les agents accélérateurs de pénétration, les agents desquamants, les agents apaisants et/ou anti-irritants, les agents astringents, les agents agissant sur la microcirculation, et leurs mélanges.

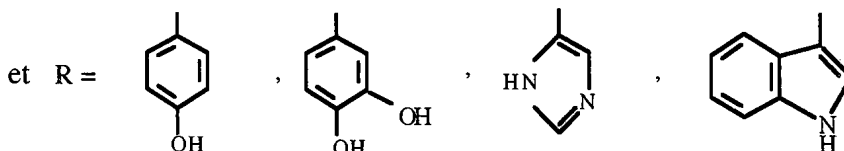
10. Utilisation, dans une composition cosmétique ou dermocosmétique ou pour la préparation d'une telle composition, d'un composé de formule générale (I) en tant

qu'ingrédient actif pour prévenir ou limiter le risque génotoxique associé au processus de glycosylation non enzymatique :



(I)

dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 4$

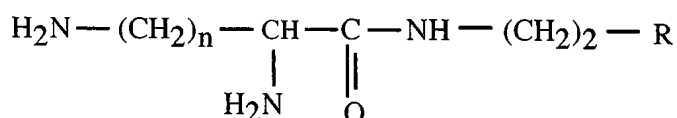


11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que défini dans l'une quelconque des revendications 2 à 4.

12. Utilisation selon la revendication 10 ou la revendication 11, pour prévenir ou limiter le risque génotoxique associé à la formation de sous-produits de glycosylation non enzymatique.

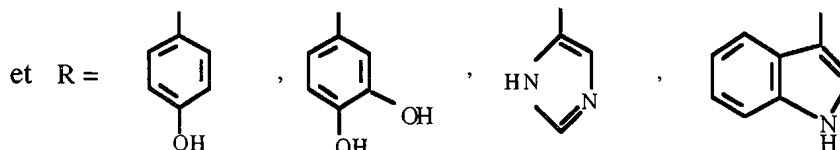
13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, pour lutter contre la sénescence prématurée des cellules cutanées et l'éclaircissement de la peau.

14. Utilisation, dans une composition cosmétique ou dermocosmétique ou pour la préparation d'une telle composition, d'un composé de formule générale (I) en tant qu'ingrédient actif comme agent inhibiteur des dommages de l'ADN induits par les glycotoxines génotoxiques :



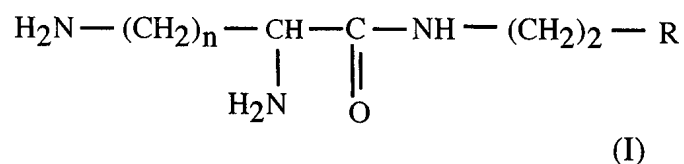
(I)

dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 4$

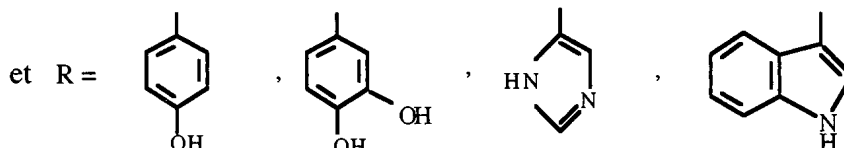


24

15. Utilisation, dans une composition cosmétique ou dermocosmétique ou pour la préparation d'une telle composition, d'un composé de formule générale (I) en tant qu'ingrédient actif comme agent capable de s'opposer aux effets mutagènes des glycotoxines :



dans laquelle : $n = 1 \text{ à } 4$



16. Utilisation selon la revendication 14 ou 15, dans laquelle ledit composé de formule générale (I) est le N-((4-imidazolyl)éthyl)- α,β -diaminopropanamide.

17. Méthode de soin cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend l'application sur au moins une partie de la peau du corps, d'une composition cosmétique telle que défini dans l'une des revendications 5 à 9 en quantité efficace pour lutter contre les désordres cutanés associés aux sous-produits de la glycosylation non enzymatique des tissus cutanés.

ABRÉGÉ

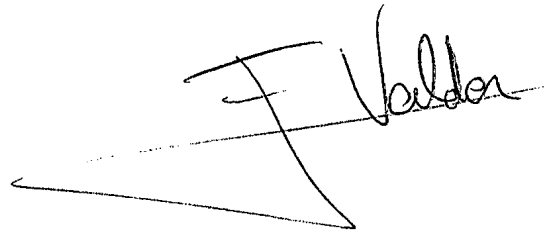
5 **FAMILLE DE COMPOSÉS ARYLÉTHYLAMIDES POLYAMINÉS, ET
LEURS APPLICATIONS COSMÉTIQUES OU DERMOCOSMÉTIQUES**

L'invention a pour objet une famille de composés stables
aryléthylamides polyaminés, et l'utilisation de ces composés
10 comme agents inhibiteurs des dommages de l'ADN induits par les
sous-produits de la glycosylation non enzymatique des tissus
cutanés.

L'invention concerne également des compositions cosmétiques ou
dermocosmétiques destinées à lutter contre les désordres
15 cutanés associés à ces mêmes sous-produits de glycosylation.

Duplicata conforme à l'original,

J.F. VALDOR



La présente copie comporte un mémoire descriptif sur **22 feuillets**

rayé nul : **néant**
ajouté : **néant**
~~Dessins annexés :~~ **feuillets**

Pour expédition certifiée conforme aux pièces primitivement déposées le **02/07/2012**
(PV n° 2588) à l'appui de la demande susvisée.

Corrections de forme ou d'erreurs matérielles après dépôt, sur justifications de l'intéressé :

DATE	PAGE	LIGNE	CORRECTIONS
			NEANT

Monaco, le 12 juin 2013

P/Le Directeur
Le Chef de Division

Jean-Pierre SANTOS

27

PRINCIPADO DE MÓNACO

MINISTERIO DE ESTADO

**DIRECCIÓN DE LA EXPANSIÓN ECONÓMICA
DIVISIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL**

COPIA OFICIAL

**DE UNA PATENTE EMITIDA SIN GARANTÍA DE GOBIERNO DE FECHA
16/01/2013 BAJO EL NO. 200154**

Solicitud presentada 02/07/2012 (11H 35) bajo el n° 2588

**Por : S.A.M. EXSYMOL
4, avenue Albert II
98000 Mónaco (Principado)**

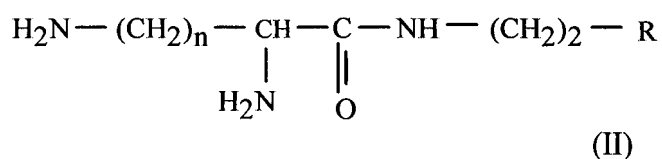
**De: "FAMILIA DE COMPUESTOS ARILETILAMIDAS POLIAMINADOS, Y
SUS APLICACIONES COSMÉTICAS O DERMOCOSMÉTICAS"**

**Duración de la protección: 20 años contados a partir del depósito sujeto
al pago de un derecho anual o anualidad
(Art. 4 de la ley n° 606 de 20 de junio 1955
modificada)**

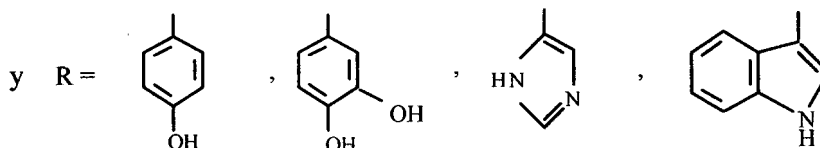
REIVINDICACIONES

78

1. Compuesto ariletilamida poliaminado, caracterizado en lo que es representado por la formula general (II) siguiente:



en la cual : $n = 1$ a 2



2. Compuesto ariletilamida poliaminado según la reivindicación 1, caracterizado en lo se trata del *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida o *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

3. Compuesto ariletilamida poliaminado según la reivindicación 2, caracterizado en lo que se trata del *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

4. Composición cosmética o dermocosmética, caracterizada en lo que incluye, en asociación con todo adyuvante fisiológicamente compatible con la piel, a título de ingrediente activo principal, un compuesto tal como definido en algunas de las reivindicaciones 1 a 3.

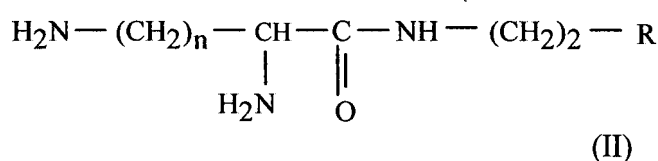
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada en lo que el dicho compuesto de formula general (II) es elegido dentro del *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida y el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada en lo que el dicho compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

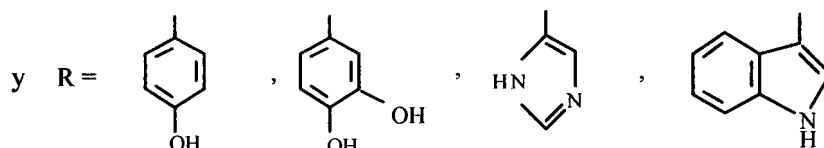
7. Composición según una o cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada en lo que la cantidad del dicho compuesto de formula general (II) es incluida entre 0,01 % y 1 % en peso con respecto al peso total de la composición.

8. Composición según una o cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada en lo que incluye además uno o varios activos elegidos dentro de los agentes desglicantes, los agentes que estimulan la síntesis de colágeno o de elastina o previenen su degradación, los agentes que estimulan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o previenen su degradación, los agentes que aumentan la proliferación celular, los agentes despigmentantes o propigmentantes, los agentes antioxidantes o anti-radicales o anti-polución, los agentes hidratantes, los agentes que estimulan el lipólisis, los agentes drenantes o detoxificantes, los agentes antiinflamatorios, los agentes aceleradores de la penetración, los agentes descamantes, los agentes aliviantes y/o anti-irritantes, los agentes astringentes, los agentes que actúan sobre la microcirculación, y sus mezclas.

9. Utilización en una composición cosmética o dermocosmética o para la preparación de una tal composición, de un compuesto de formula general (II), tal como un ingrediente activo, para luchar o limitar los desórdenes cutáneos asociados a la formación de subproductos de glicosilación no enzimática y de glicotoxinas genotóxicas :



en la cual : $n = 1 \text{ a } 2$

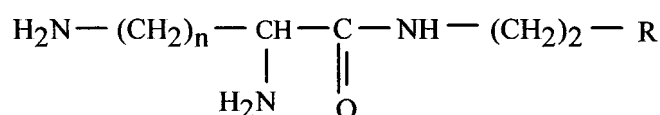


10. Utilización según la reivindicación 9, para luchar contra la senescencia prematura de las células cutáneas y la aclaración de la piel.

11. Utilización según la reivindicación 9 o 10, en la cual el compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida o *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida.

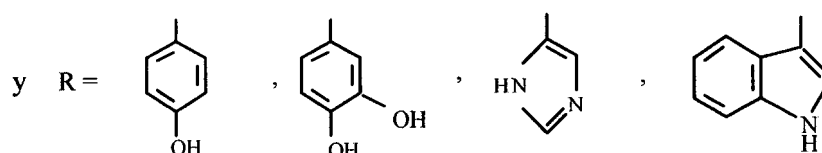
12. Utilización según la reivindicación 11, en la cual el compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

13. Utilización en una composición cosmética o dermocosmética o para la preparación de una tal composición, de un compuesto de formula general (II), tal como un ingrediente activo, como agente inhibidor de los daños del ADN inducidos por las glicotoxinas genotóxicas :

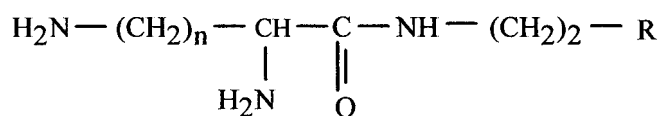


(II)

en la cual : $n = 1$ a 2

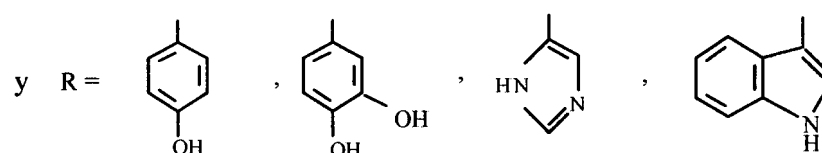


14. Utilización en una composición cosmética o dermocosmética o para la preparación de una tal composición, de un compuesto de formula general (II), tal como un ingrediente activo, como un agente capaz de oponerse a los efectos mutágenos de las glicotoxinas :



(II)

en la cual : $n = 1$ a 2



31

15. Utilización según la reivindicación 13 o 14, en la cual el compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida o *N*-((4-imidazolil)etil)- α,γ -diaminobutanamida.

16. Utilización según la reivindicación 15, en la cual el compuesto de formula general (II) es el *N*-((4-imidazolil)etil)- α,β -diaminopropanamida.

32

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0096887
		Bogotá D.C., Septiembre 26 de 2013 - 08:34:39

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534267215	25/09/2013	755.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
6 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00 180.000.00
			\$180.000.00
			=====

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-156117- -00002-0000
Fecha: 2013-09-26 08:48:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31 32