

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 088**

51 Int. Cl.:

C07C 69/587 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61Q 9/00 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009 E 09797045 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2379484**

54 Título: **Éster de diol y de ácido graso poliinsaturado como agente antiacné**

30 Prioridad:

22.12.2008 FR 0858967

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.09.2013

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (100.0%)
45, place Abel-Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**REDOULES, DANIEL;
DAUNES-MARION, SYLVIE y
ARIES, MARIE-FRANÇOISE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 424 088 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Éster de diol y de ácido graso poliinsaturado como agente antiacné.

5 La presente invención se refiere a unos ésteres de alcanodiol y de ácido graso poliinsaturado, más particularmente los omega 3 y los omega 6, así como a las composiciones farmacéuticas y cosméticas que los contienen, a su procedimiento de preparación y a su utilización, en particular en el tratamiento del acné o de la dermatitis seborreica.

10 Los alcanodiolos son unos compuestos utilizados en numerosos campos tales como la cosmetología o el agroalimentario. Se pueden citar en particular sus utilizaciones como conservantes gracias a sus propiedades bacteriostáticas. Así, los alcanodiolos constituyen un medio para luchar contra las colonizaciones fúngicas y bacterianas y contribuyen a una protección de numerosos productos cosméticos o agroalimentarios (Faergemann J, Fredriksson T. Sabouraudia: 1980; 18, 287-293). Estos dioles presentan un amplio espectro de actividad y son eficaces en particular frente a las especies fúngicas y bacterianas de tipo Gram + (Harb NA, Toama MA. Drug Cosmet Ind: 1976; 118, 40). Además, la casi ausencia de resistencia adquirida en los microorganismos permite que los alcanodiolos sean unos asociados importantes en la elaboración de estrategias anti-resistencia, en particular frente al estafilococo dorado (Faergemann J, Hedner T, Larsson P: 2005; 85, 203-205; WO 2004/112765). Por último, su tolerancia tan buena permite una utilización frecuente y a dosis que exceden varios porcentajes.

20 En particular, los 1,2-alcanodiolos tienen unas actividades bacteriostáticas, las cuales se utilizan ampliamente como conservantes (JP-A-51091327) o en el tratamiento de patologías como el acné, en el que el componente microbiano desempeña un papel clave en la etiología (US nº 6.123.953). También se describen otras aplicaciones de los 1,2-alcanodiolos, como las propiedades protectoras frente a los olores corporales gracias a sus efectos antisépticos (US nº 5.516.510; WO 2003/000220) o antimicóticos (WO 2003/069994). Asimismo, se describen unas asociaciones de 1,2-alcanodiolos con otros compuestos que tienen, como resultado, un efecto antimicrobiano sinérgico. Así, se reivindican en este último ámbito unas asociaciones para luchar contra los microorganismos que causan los olores corporales (US 2005/228032) o implicados en la formación de lesiones acnéicas (US 2007/265352, EP 1 598 064).

30 Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), por su parte, se dividen en dos categorías: los omega 3 ($\omega 3$) y los omega 6 ($\omega 6$). Además de sus efectos metabólicos, son capaces de modificar la expresión de genes que codifican para unas proteínas intracelulares. Estos efectos génicos de los AGPI se efectuarían a través de unos receptores nucleares denominados PPARS (peroxysome proliferator activated receptor). Los PPARS pertenecen a la familia de los receptores nucleares hormonales de tipo esteroideo. Forman unos heterodímeros con los receptores RXR (Retinoic X Receptor) del ácido retinoico y modulan la expresión de genes. Así, los AGPI $\omega 3$ serían unos reguladores negativos de la respuesta inflamatoria, inhibiendo la vía de activación NF- κ B, por medio de la inducción de la expresión de I κ B α , el inhibidor principal de la vía NF- κ B (Ren J y Chung SH. J Agric Food Chem. 2007 55: 5073-80). Además, los AGPI $\omega 3$ tienen una acción inhibidora sobre la síntesis del ácido araquidónico en beneficio de la síntesis de los ácidos docosahexaenoicos y eicosapentaenoicos (Calder PC. Lipids: 2001; 36, 1007-24).

40 Durante el acné, el exceso de sebo en el infundíbulo piloso representa un entorno propicio para la colonización por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Se ha podido establecer así una correlación entre el grado de colonización por *P. acnes* del canal pilo-sebáceo y la aparición del microcomedón. Además, se ha demostrado que esta colonización era más importante en los sujetos acnéicos en comparación con los sujetos sanos (Brown S, Shalita A. Acne vulgaris. Lancet 1998; 351: 1871-6).

45 *P. acnes* induce, por medio de los receptores de la inmunidad innata, la producción de citoquinas pro-inflamatorias NF- κ B dependientes, como la IL-8. Después, estos mediadores van a influenciar en particular la migración de los polinucleares neutrófilos hacia el sitio inflamatorio en el que tendrán como misión aniquilar las bacterias. Esta respuesta inflamatoria es un fenómeno normal y necesario para la eliminación del patógeno en el tejido infectado. Sin embargo, una activación excesiva y no regulada conduce a las lesiones inflamatorias acnéicas. Así, se ha demostrado que la tasa de IL-8 está correlacionada con el número de neutrófilos movilizados en la lesión acnéica inflamatoria (Abd El All HS *et al.* Diagn. Pathol. 2007; 2:4).

50 La colonización bacteriana en un paciente acnéico está asociada la mayoría de las veces a la aparición de lesiones inflamatorias acnéicas: se encuentra por ejemplo un número más grande de polinucleares neutrófilos, pero también unas tasas más elevadas de IL-8 en el seno de los canales foliculares muy colonizados con respecto a los canales poco colonizados en sujetos no acnéicos. Las tasas de estos marcadores inflamatorios parecen estar correlacionadas con la carga bacteriana. Pero siguen sin resolverse muchas preguntas, como la causa de la colonización, o el modo de desarrollo que conduce a la formación de las lesiones. Sea como sea, se ha demostrado el papel de la colonización bacteriana como factor de progresión de la enfermedad.

55 El tratamiento actual para el acné leve a moderado o inflamatorio corresponde a una aplicación tópica de activos antibacterianos que actúan contra la colonización, en particular, por *P. acnes* en asociación con unos anti-inflamatorios (Shalita A., J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2001; 15: 43).

60 Los tratamientos se inician generalmente después de la aparición de un cierto número de lesiones inflamatorias

acneicas.

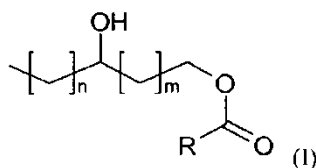
Uno de los problemas principales de la terapia anti-acneica sigue siendo encontrar un tratamiento adaptado, es decir proporcional a la gravedad del acné, e iniciado lo antes posible, es decir desde la colonización inicial, contra el desarrollo de lesiones acneicas inflamatorias.

Los inventores han descubierto así de manera sorprendente que los ésteres de alcanodiol y de ácido graso poliinsaturado, y más particularmente de omegas 3 o 6, permiten obtener una acción antibacteriana y anti-inflamatoria a partir de la colonización inicial por *P. acnes* en el canal folicular, siendo esta acción por otra parte proporcional a la colonización.

En efecto, ha resultado que los ésteres de alcanodiol y de AGPI son reconocidos y escindidos específicamente por la lipasa bacteriana (*P. acnes*), que permite así, por escisión del enlace éster, la liberación de dos activos con las actividades complementarias, a saber el diol antibacteriano, capaz de luchar contra la colonización por *P. acnes*, y el AGPI anti-inflamatorio, que bloquea el reclutamiento de los neutrófilos y de esta manera la cascada inflamatoria característica del acné. La liberación de estos dos activos induce por lo tanto una respuesta adecuada, es decir proporcional a la colonización por *P. acnes*, a partir de la colonización inicial y así bloquea la evolución de esta patología, la cual conduce a la aparición de lesiones acneicas inflamatorias. Por otra parte, al estar la bacteria *P. acnes* presente en sujetos que no presentan lesiones acneicas, estos ésteres permitirían también prevenir el empeoramiento de la lesión acneica actuando a partir de la formación del comedón e inhibiendo la cascada inflamatoria característica del acné.

Dichos ésteres ya se han descrito en la bibliografía (WO 98/18751; Sugiura *et al.*, J. Biol. Chem. 1999, 274(5), 2794-2801), pero no por sus propiedades biológicas.

Así, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I) siguiente

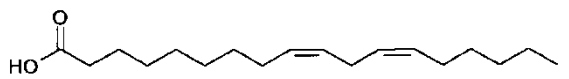


para la cual:

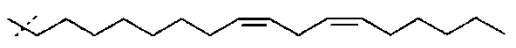
- n representa un número entero comprendido entre 1 y 15, preferentemente entre 1 y 10,
- m representa 0, 1, 2 o 3, y
- R representa la cadena hidrocarbonada de un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre los omegas 3 y los omegas 6.

Por "ácido graso poliinsaturado" se entiende, en el sentido de la presente invención, un ácido carboxílico (R_1CO_2H) lineal que comprende de 10 a 28, preferentemente de 16 a 24, y aún más preferentemente de 18 a 22, átomos de carbono (incluyendo el átomo de carbono de la función ácido carboxílico) y que comprende por lo menos dos, preferentemente de 2 a 6, enlaces dobles $C=C$, teniendo estos enlaces dobles preferentemente una configuración *cis*.

Por "cadena hidrocarbonada de un ácido poliinsaturado" se entiende, en el sentido de la presente invención, la cadena hidrocarbonada (R_1) unida a la función ácido del ácido graso poliinsaturado (R_1CO_2H). R_1 representa por lo tanto una cadena hidrocarbonada lineal que comprende de 9 a 27, preferentemente de 15 a 23, y aún más preferentemente de 17 a 21 átomos de carbono, y que comprende por lo menos dos, preferentemente de 2 a 6 enlaces dobles $C=C$, teniendo estos enlaces dobles preferentemente una configuración *cis*. Así, en el caso del ácido linoleico de fórmula siguiente:

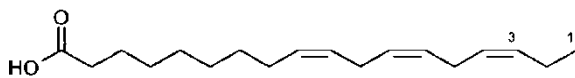


la cadena hidrocarbonada considerada es la cadena siguiente:



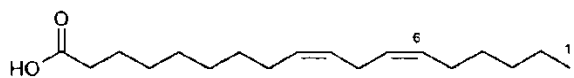
Por "omega 3" se entiende, en el sentido de la presente invención, un ácido graso poliinsaturado, tal como se ha definido anteriormente, para el cual el primer doble enlace de la cadena corresponde al tercer enlace carbono-

carbono contando a partir del extremo opuesto a la función ácido carboxílico, como se ilustra en el caso del ácido α -linolénico siguiente:



Los omega 3 puede ser en particular el ácido α -linolénico, el ácido estearidónico, el ácido eicosatrienoico, el ácido eicosatetraenoico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido tetracosapentaenoico y el ácido tetracosahexaenoico, y preferentemente se trata del ácido α -linolénico o del ácido estearidónico, que poseen unas propiedades anti-inflamatorias.

Por "omega 6" se entiende, en el sentido de la presente invención, un ácido graso poliinsaturado, tal como se ha definido anteriormente, para el cual el primer doble enlace de la cadena corresponde al sexto enlace carbono-carbono contando a partir del extremo opuesto a la función ácido carboxílico, como se ilustra en el caso del ácido linoleico siguiente:



Los omegas 6 pueden ser en particular el ácido linoleico, el ácido gamma-linoleico, el ácido eicosadienoico, el ácido dihomo-gamma-linoleico, el ácido araquidónico, el ácido docosatetraenoico, el ácido docosapentaenoico, el ácido adrenico y el ácido caléndico, y preferentemente se trata del ácido linoleico, que posee unas propiedades seborreguladoras.

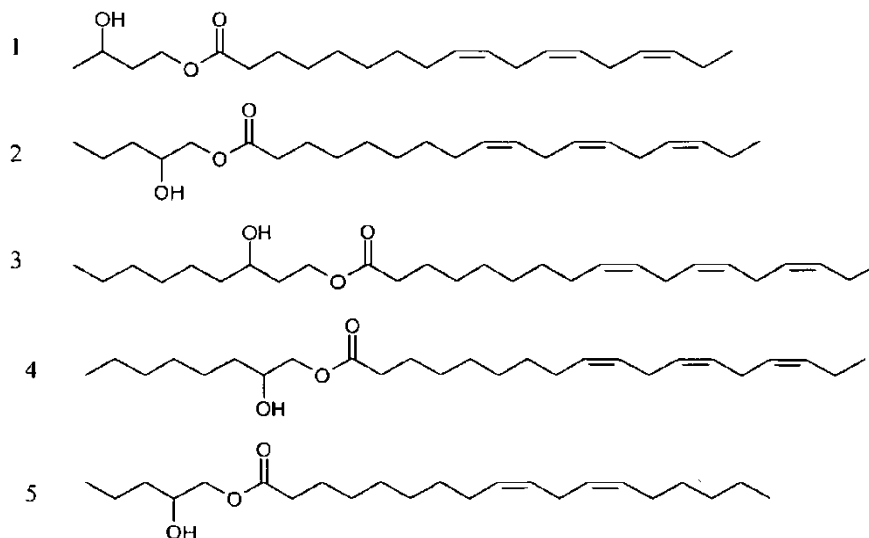
En particular, n podrá representar 1, 2, 3, 4 o 5, y preferentemente 5. Ventajosamente, $n \geq 3$ y preferentemente $n \geq 5$.

De manera ventajosa, m vale 0 o 1.

Ventajosamente, $n + m \geq 3$ y preferentemente $n + m \geq 5$.

Ventajosamente, la cadena hidrocarbonada procede de un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre el ácido α -linolénico, el ácido estearidónico, el ácido eicosatrienoico, el ácido eicosatetraenoico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido tetracosapentaenoico, el ácido tetracosahexaenoico, el ácido linoleico, el ácido gamma-linolénico, el ácido eicosadienoico, el ácido dihomo-gamma-linolénico, el ácido araquidónico, el ácido docosatetraenoico, el ácido docosapentaenoico, el ácido adrenico y el ácido caléndico. Preferentemente, el ácido graso poliinsaturado se seleccionará de entre el ácido α -linolénico, el ácido estearidónico y el ácido linoleico, y aún más preferentemente de entre el ácido α -linolénico y el ácido linoleico.

En particular, los compuestos de la invención se pueden seleccionar de entre las moléculas siguientes:



La presente invención tiene asimismo por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su utilización como medicamento, destinado en particular al tratamiento del acné o de la dermatitis seborreica.

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento, destinado en particular al tratamiento del acné o de la dermatitis seborreica.

- 5 La presente invención se refiere asimismo a un método de tratamiento del acné o de la dermatitis seborreica que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, a una persona que lo necesita.

- 10 La presente invención tiene asimismo por objeto una composición farmacéutica o cosmética que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en asociación con por lo menos un excipiente farmacéutica o cosméticamente aceptable, adecuado en particular para una administración percutánea.

- 15 En la presente invención, se entiende designar por "farmacéutica o cosméticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica o cosmética, que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni indeseable de otra manera y que es aceptable para una utilización terapéutica o cosmética, en particular por aplicación tópica.

- 20 Las composiciones farmacéuticas o cosméticas según la invención podrán presentarse en las formas conocidas habitualmente para una administración tópica, es decir en particular las lociones, las espumas, los geles, las dispersiones, las emulsiones, los champús, los sprays, los sueros, las mascarillas, las leches corporales o las cremas, con unos excipientes que permiten en particular una penetración cutánea con el fin de mejorar las propiedades y la accesibilidad del principio activo. Ventajosamente, se tratará de una crema.

- 25 Estas composiciones contienen generalmente, además del o de los compuestos según la presente invención, un medio fisiológicamente aceptable, en general a base de agua o de disolvente, por ejemplo unos alcoholes, unos éteres o unos glicoles. Pueden también contener unos agentes tensioactivos, unos agentes complejantes, unos conservantes, unos agentes estabilizantes, unos emulsionantes, unos espesantes, unos gelificantes, unos humectantes, unos emolientes, unos oligoelementos, unos aceites esenciales, unos perfumes, unos colorantes, unos agentes matificantes, unos filtros químicos o minerales, unos agentes hidratantes o unas aguas termales, etc.

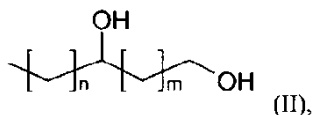
- 30 Estas composiciones pueden contener además otros principios activos que conducen a un efecto complementario o eventualmente sinérgico.

- 35 Ventajosamente, las composiciones según la presente invención comprenderán del 0,01 al 10% en peso, preferentemente del 0,1% al 1% en peso, del o de los compuestos de fórmula (I) con respecto al peso total de la composición.

Estas composiciones están destinadas más particularmente al tratamiento del acné o de la dermatitis seborreica.

- 40 La presente invención tiene asimismo por objeto un método de tratamiento cosmético del acné o de la dermatitis seborreica que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética tal como se ha definido anteriormente.

- 45 La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, por acoplamiento de un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre los omega 3 y los omega 6, cuya función ácido carboxílico se encuentra en forma libre o activada, y de un diol de fórmula (II) siguiente:



- 50 para la cual n representa un número entero comprendido entre 1 y 15, y preferentemente entre 1 y 10, y m representa 0, 1, 2 o 3.

En particular, n podrá representar 1, 2, 3, 4 o 5, y preferentemente 5. Ventajosamente, $n \geq 3$ y preferentemente $n \geq 5$.

- 55 De manera ventajosa, m vale 0 o 1.

Ventajosamente, $n + m \geq 3$ y preferentemente $n + m \geq 5$.

- 60 Por "forma libre" se entiende, en el sentido de la presente invención, que la función ácido carboxílico del AGPI no está protegida y representa por lo tanto un grupo CO_2H . El AGPI está por lo tanto en forma $\text{R1CO}_2\text{H}$ tal como se ha definido anteriormente.

Por "forma activada" se entiende, en el sentido de la presente invención, una función ácido carboxílico modificada con el fin de hacerla más activa frente a los nucleófilos. Estas formas activadas son bien conocidas por el experto en la materia y pueden ser en particular un cloruro de ácido (COCl). El AGPI activado en forma de un cloruro de ácido responde entonces a la fórmula R1COCl.

Según un primer modo de realización particular de la invención, el ácido graso poliinsaturado se utiliza en su forma ácido libre. En este caso, la reacción de acoplamiento se realizará en presencia de un agente de acoplamiento, tal como la diisopropilcarbodiimida (DIC), la dicitclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), el carbonildiimidazol (CDI), el hexafluorofosfato de 2-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), eventualmente asociado a un auxiliar de acoplamiento, tal como la N-hidroxi succinimida (NHS), el N-hidroxi benzotriazol (HOBt), el 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3,4-benzotriazol (HOObt), el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), la dimetilaminopiridina (DMAP) o la N-hidroxisulfosuccinimida (sulfo NHS). Ventajosamente, el acoplamiento se realizará en presencia de una carbodiimida (en particular DIC, DCC o EDC) y de dimetilaminopiridina. Preferentemente, el acoplamiento se realizará en presencia de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o de diisopropilcarbodiimida y de dimetilaminopiridina.

Según un segundo modo de realización particular de la invención, el ácido graso poliinsaturado se utiliza en su forma activada, y más particularmente en forma de un cloruro de ácido. En este caso, la reacción de acoplamiento se realizará ventajosamente en presencia de piridina y de dimetilaminopiridina.

La presente invención se entenderá mejor a la luz de los ejemplos no limitativos siguientes.

Descripción de las figuras:

Figura 1: Puesta en evidencia de la lipasa *P. acnes* (33 kDa) en las lesiones acnéicas inflamatorias (M corresponde a marcadores de tamaño; A corresponde a las lesiones acnéicas inflamatorias; B corresponde a los comedones sin inflamación).

Figura 2: Estudio de la hidrólisis de los ésteres de la invención por la lipasa recombinante de *P. acnes* después de 2 h de incubación.

La columna gris claro representa los resultados obtenidos con el alfa-linolenato de 3-hidroxi-butilo, la columna gris oscuro representa los resultados obtenidos con el alfa-linolenato de 2-hidroxi-pentilo, la columna negra representa los resultados obtenidos con el alfa-linolenato de 2-hidroxi-octilo, la columna blanca representa los resultados obtenidos con el alfa-linolenato de 3-hidroxi-nonilo y la columna rayada representa los resultados obtenidos con el trilinolenato de glicerilo.

Figura 3: Actividad de los AGPI sobre la liberación de interleucina 8 por los queratinocitos humanos HaCaT estimulados por PMA/A23187 (agentes pro-inflamatorios).

Figuras 4A, 4B y 4C: Efectos de los AGPI sobre la producción de eicosanoides (metabolitos ciclooxigenados (CICLO); metabolitos lipoxigenados (LIPOX); ácido araquidónico (AA)) durante una respuesta inflamatoria inducida por PMA/A23187.

Las columnas blancas representan el control (es decir un medio de reacción sin AGPI); las columnas gris claro corresponden a la actividad del AGPI a 2,3 µg/ml; las columnas gris oscuro corresponden a la actividad del AGPI a 11,5 µg/ml y las columnas negras corresponden a la actividad del AGPI a 23 µg/ml.

La figura 4A corresponde al ácido α -linolénico, la figura 4B corresponde al ácido estearidónico y la figura 4C corresponde al ácido linoleico.

Abreviaturas utilizadas:

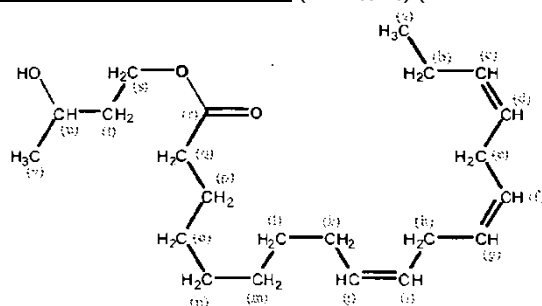
APCI	Ionización química a presión atmosférica
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DPM	Desintegraciones por minuto
ESI	Ionización por electrospray
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rf	Relación de frente
SM	Espectro de masas
UFC	Unidad que forma colonia

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la invención**1.1. Procedimiento general A: a partir del ácido graso insaturado**

El ácido graso insaturado se pone en disolución en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidro bajo circulación de N_2 . Una carbodiimida (agente de acoplamiento) (1,1 eq.) y la dimetilaminopiridina (0,5 eq.) se añaden después directamente. Después de la agitación del medio a temperatura ambiente durante 5-10 minutos, se añade el diol (5 eq.). El medio se agita vigorosamente durante 18 horas, bajo N_2 , protegido de la luz. La fase orgánica se extrae entonces con CH_2Cl_2 y después se lava con una solución saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra.

El producto bruto es un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía abierta, gel de sílice ($\varnothing$: 22x3,5 cm), acondicionamiento CHCl_3 .

Se han preparado los tres productos siguientes según el procedimiento A con la diisopropilcarbodiimida como agente de acoplamiento.

(9Z, 12Z, 15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoato de 3-hidroxibutilo ($\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3$) (α -linolenato de 3-hidroxibutilo)

Condiciones de purificación: gradiente de elución: $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$: 95/5 y después $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$: 9/1

Aceite translúcido (rendimiento: 69%)

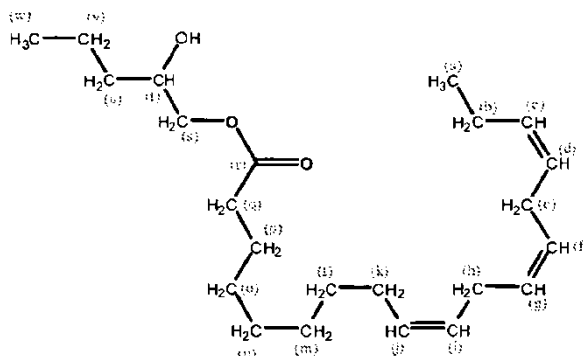
R_f ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$: 9/1) = 0,5

RMN (^1H , CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3H, CH_3 (a)); 1,22 (d, 3H, CH_3 (v)); 1,31 (m, 8H, CH_2 (o, n, m, l)); 1,6 (m, 2H, CH_2 (p)); 1,8 (m, 2H, CH_2 (t)); 2,1 (m, 4H, CH_2 (2k,b)); 2,3 (t, 2H, CH_2 (q)); 2,8 (m, 4H, CH_2 (h, e)); 3,85 (m, 1H, CH (u)); 4,1-4,3 (m, 2H, CH_2 (s)); 5,4 (m, 6H, CH (c,d,f,g,i,j)).

RMN (^{13}C , CDCl_3) δ (ppm): 14,24 (CH , (a)); 20,46 (CH_2 (b)); 23,42 (CH_3 (v)); 25,01 (CH_2 (p)); 25,5 (CH_2 (e)); 25,59 (CH_2 (h)); 27,16 (CH_2 (k)); 29,06 (CH_2 (o, n)), 29,07 (CH_2 (m)), 29,53 (CH_2 (l)), 34,3 (CH_2 (q)), 38,1 (CH_2 (t)), 61,51 (CH_2 (s)), 64,89 (CH (u)), 127,08 (CH (c)), 127,6 (CH (g)), 128,22 (CH (i)), 128,26 (CH (j)), 130,22 (CH (d)), 131,93 (CH (f)), 174,2 (C=O (n)).

SM: $\text{ESI}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 351,2$ (100%); $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 373,3$ (48%)

$\text{APCI}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 351,2$ (M calculado = 350,2)

(9Z, 12Z, 15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoato de 2-hidroxipentilo ($\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3$) (α -linolenato de 2-hidroxipentilo)

Condiciones de purificación: $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$: 98/2

Aceite translúcido (rendimiento: 45%)

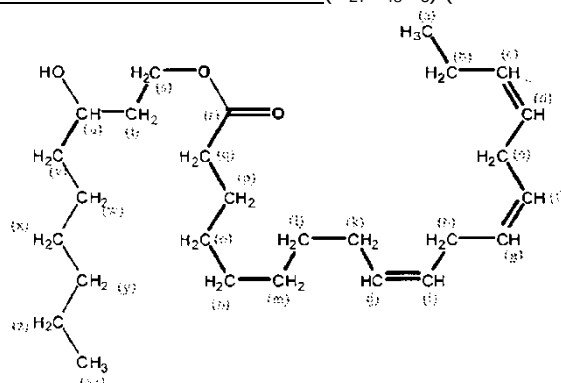
R_f (CHCl₃/AcOEt: 97/3) = 0,58

RMN (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 1 (m, 6H, CH₃ (w, a)); 1,25 (m, 10H, CH₂ (o, n, m, t, v)); 1,5 (m, 4H, CH₂ (p, u)); 1,65 (m, 4H, CH₂ (b, k)); 2,1 (m, 2H, CH₂ (e)); 2,4 (t, 2H, CH₂ (q)); 2,8 (m, 2H, CH₂ (h)); 3,9 (m, 1H, CH (t)); 4,1-4,3 (m, 2H, CH₂ (s)); 5,4 (m, 6H, CH (c, d, f, g, i, j)).

RMN (¹³C, CDCl₃) δ (ppm): 14,2 (CH₃ (a, w)); 18,6 (CH₂ (v, b)); 25,5 (CH₂ (p)); 25,5 (CH₂ (p)); 27,16 (CH₂ (e)); 28,9 (CH₂ (h)); 29,1 (CH₂ (k)); 29,4 (CH₂ (o, n)), 29,5 (CH₂ (m)), 34,17 (CH₂ (q)), 35,41 (CH₂ (u)), 68,53 (CH (t)), 69,76 (CH₂ (s)), 128,22 (CH (c)), 129,58 (CH (j)), 130,22 (CH (f) CH (g)), 130,81 (CH (i)), 131,93 (CH (d)), 174,05 (C=O (r)).

SM: APCI+ [M+H]⁺ = 365,1 (M calculado = 364,3)

(9Z, 12Z, 15Z)-Octadeca-9,12-15-trienoato de 3-hidroxinonilo (C₂₇H₄₈O₃) (α-linolenato de 3-hidroxinonilo)



Condiciones de purificación: CHCl₃/AcOEt: 96/4

Aceite translúcido (rendimiento: 73%)

R_f (CHCl₃/AcOEt: 97/3) = 0,64

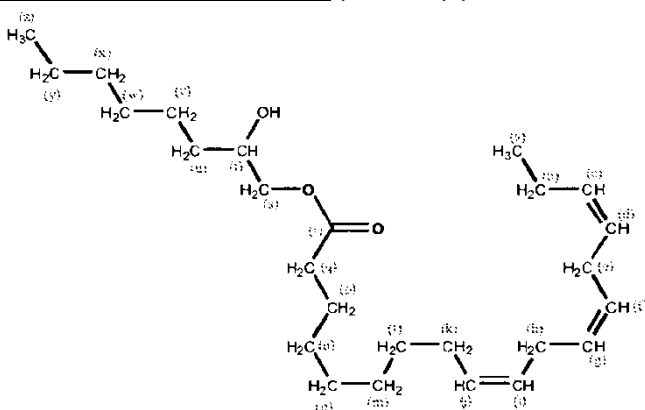
RMN (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (m, 3H, CH₃ (aa)) 1 (m, 3H, CH₃ (a)); 1,4 (m, 16H, CH₂ (o, n, m, l, w, x, y, z)); 1,5 (m, 2H, CH₂ (v)); 1,6-1,8 (m, 4H, CH₂ (p, t)); 2 (m, 4H, CH₂ (k, b)); 2,3 (t, 2H, CH₂ (q)); 2,8 (m, 4H, CH₂ (h, e)) 3,7 (m, 1H, CH (u)); 4,1 - 4,3 (m, 2H, CH₂ (s)); 5,4 (m, 6H, CH (c, d, f, g, i, j)).

RMN (¹³C, CDCl₃) δ (ppm): 14 (CH₃ (a: aa)); 20,4 (CH₂ (b)); 22,5 (CH₂ (z)); 25,09 (CH₂ (p)); 25,26 (CH₂ (w)); 25,58 (CH₂ (e, h)); 27,17 (CH₂ (k)); 29,06-29,3 (CH₂ (x, o, n, m, l)), 31,7 (CH₂ (y)), 34,5 (CH₂ (q)), 37,45 (CH₂ (t)), 37,58 (CH₂ (v)), 61,59 (CH₂ (s)), 68,72 (CH (u)), 127,08 (CH (c)), 127,71 (CH (j)), 128,21 (CH (f)), 128,26 (CH (g)), 130,22 (CH (i)), 131,94 (CH (d)), 174,9 (C=O (r)).

SM: ESI+ [M+H]⁺ = 421,1 (100%); [M+Na]⁺ = 443,1 (92%)

El siguiente producto ha sido preparado según el procedimiento A con el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida como agente de acoplamiento.

9Z, 12Z, 15Z-Octadeca-9,12,15-trienoato de 2-hidroxioceto (C₂₆H₄₆O₃) (α-linolenato de 2-hidroxioceto)



Condiciones de purificación: CHCl₃/AcOEt: 98/2

Aceite translúcido (rendimiento: 37%)

R_f (CHCl₃/AcOEt: 98/2) = 0,72

5 RMN (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (m, 3H, CH₃ (z)); 0,97 (t, 3H, CH₃ (a)); 1,31 (m, 16H, CH₂ (o, n, m, l, v, w, x, y)); 1,47 (m, 2H, CH₂ (u)); 1,65 (m, 2H, CH₂ (p)); 2,02 (m, 4H, CH₂ (b, k)); 2,4 (t, 2H, CH₂ (q)); 2,8 (m, 4H, CH₂ (e, h)); 3,9 (m, 1H, CH (t)); 4,1-4,3 (m, 2H, CH₂ (s)); 5,4 (m, 6H, CH (c, d, f, g, i, j)).

10 RMN (¹³C, CDCl₃) δ (ppm): 14,2 (CH₃ (a, w)); 18,6 (CH₂ (v, b)); 22,7 (CH₂ (y)); 25,5 (CH₂ (p)); 25,5 (CH₂ (p)); 27,16 (CH₂ (e)); 28,9 (CH₂ (h)); 29,1 (CH₂ (k)); 29,4 (CH₂ (o, n)); 29,5 (CH₂ (m)); 29,9 (CH₂ (w)); 31,7 (CH₂ (x)); 34,17 (CH₂ (q)); 35,41 (CH₂ (u)); 68,53 (CH (t)); 69,76 (CH₂ (s)); 128,22 (CH (c)), 129,58 (CH (j)), 130,22 (CH (f) CH (g)), 130,81 (CH (i)), 131,93 (CH (d)), 174,05 (CO (r)).

SM: APCI+ [M+H]⁺ = 407,3 (M calculado = 406,34)

1.2. Procedimiento general B: a partir de un cloruro de ácido graso poliinsaturado

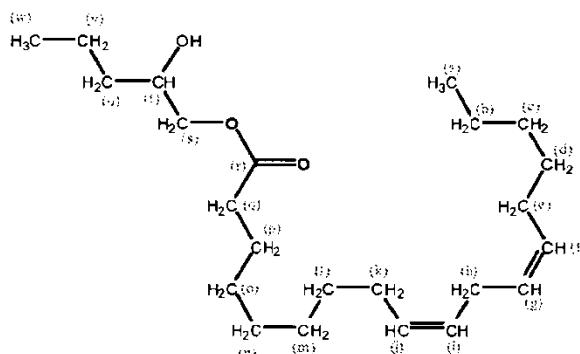
Se añaden el cloruro de linoleilo (6,7·10⁻³ moles) y la dimetilaminopiridina (DMAP) (0,1 eq.), bajo circulación de nitrógeno, a una solución de diol (5 eq.) en la piridina (20 ml). Después de la agitación vigorosa durante 18 horas bajo N₂, a temperatura ambiente y protegido de la luz, el medio de reacción se reduce en seco.

La fase orgánica se extrae después con AcOEt y después se lava con H₂O y NH₄⁺Cl⁻, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra.

25 El producto bruto es un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía abierta, gel de sílice (Ø: 22x3,5 cm), acondicionamiento CHCl₃.

El producto siguiente ha sido preparado según el procedimiento B con pentilenglicol como diol.

30 (9Z, 12Z)-Octadeca-9,12-dienoato de 2-hidroxipentilo (C₂₃H₄₂O₃) (linoleato de 2-hidroxipentilo)



Condiciones de purificación: CHCl₃/AcOEt: 98/2

Aceite translúcido

R_f (CHCl₃/AcOEt: 98/2) = 0,54

40 RMN (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (m, 6H, CH₃ (a, w)); 1,3 (m, 16H, CH₂ (o, n, m, l, b, c, d, v)); 1,45 (m, 2H, CH₂ (u)); 1,65 (m, 2H, CH₂ (p)); 2 (m, 4H, CH₂ (k, e)); 2,3 (t, 2H, CH₂ (q)); 2,8 (m, 2H, CH₂ (h)); 3,8 (m, 1H, CH (t)); 4,1-4,3 (m, 2H, CH₂ (s)); 5,4 (m, 4H, CH (f, g, i, j)).

45 RMN (¹³C, CDCl₃) δ (ppm): 14,2 (CH₃ (a, w)); 18,6 (CH₂ (v)); 22,6 (CH₂ (b)); 25 (CH₂ (p)); 25,6 (CH₂ (h)); 27,2 (CH₂ (e, h)); 29 (CH₂ (o)); 29,1 (CH₂ (n)); 29,3 (CH₂ (q)); 29,4 (CH₂ (m)); 29,6 (CH₂ (l)); 31,4 (CH₂ (c)); 34,1 (CH₂ (q)); 36,2 (CH₂ (u)); 69 (CH₂ (s)); 70 (CH (t)); 127,78 (CH (g)); 127,91 (CH (i)); 129,94 (CH (f)); 130,22 (CH (j)); 174,05 (C=O (r)).

SM: ESI+ [M+H]⁺ = 367,3 (100%); [M+Na]⁺ = 389,3 (80%)

Ejemplo 2: Composición según la invención

50 Una formulación según la invención, en forma de crema, tiene la composición siguiente (las cantidades se proporcionan en porcentajes en masa con respecto al peso total de la composición):

Cantidad	Designación	Función
3	Glicerina	Humectante
0,1	EDTA* disódico	Agente complejante
0,35	Fenoxietanol	Conservante
1	Poliacrilato-13; Poliisobuteno; Polisorbato 20; agua (mezcla comercializada bajo el nombre Sepiplus® 400 por SEPPIC)	Agente gelificante y estabilizante
4	Estearato de glicerilo; PEG-100 estearato (mezcla comercializada bajo el nombre de Simulsol® 165 por SEPPIC)	Emulsionante
1	Alcohol cetílico	Factor de consistencia
5	Ciclopentasiloxano	Emoliente
3	Tri-2-etilhexanoato de glicerilo	Emoliente
2	Carbonato de dicaprililo	Emoliente
1	Éster de diol y de AGPI según la invención	Agente antiacneico
0,27	Clorfenesina	Conservante
2	Polimetilmetacrilato	Polvo matificante
0,1	Perfume	Perfume

* EDTA = ácido etilen-diamina-tetraacético

Ejemplo 3: Resultados de los ensayos biológicos

3.1. Estudio de la acción de la lipasa *P. acnes* sobre los compuestos de la invención

En primer lugar, se ha demostrado, mediante transferencia Western, que la lipasa del *P. acnes* está muy inducida en las lesiones inflamatorias de sujetos acnéicos en comparación con las extracciones efectuadas en sujetos sanos (véase la figura 1).

En segundo lugar, se ha procedido al estudio de la acción de la lipasa recombinante de *P. acnes* sobre los compuestos de la invención, como se describe a continuación.

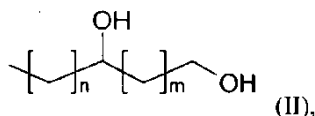
La reacción enzimática se ha realizado incubando el sustrato a concentración deseada (en este caso, 500 μ m) en el tampón TRIS (dejado a temperatura ambiente 1 h antes del comienzo del ensayo) e iniciado después por adición de la enzima e incubación a 37°C. Los ensayos se realizan en viales de vidrio ámbar de 2 ml. Se realiza un control no poniendo ninguna enzima para seguir la hidrólisis espontánea eventual del sustrato en el tampón. En cada momento deseado se realiza una extracción de ensayo de 10 μ l durante la cinética y después se congela para detener la reacción. El ácido linolénico liberado es entonces derivatizado con antril-diazometano (ADAM) que forma un complejo fluorescente con el ácido graso. El producto formado se separa entonces por HPLC y después se cuantifica con la ayuda de un intervalo estándar de ácido linolénico comercial derivatizado en las mismas condiciones.

Como lo muestra la figura 2, se ha podido mostrar que los compuestos de la invención dan lugar a una reacción de hidrólisis en presencia de *P. acnes* ya que se observa la formación de ácido α -linolénico.

Así, la hidrólisis de los compuestos de la invención por *P. acnes* permite liberar el diol por un lado y el AGPI por el otro. La expresión de la lipasa es por lo tanto una condición necesaria para observar la escisión de los compuestos de la invención y por lo tanto para obtener un efecto terapéutico. Por otra parte, al estar la lipasa *P. acnes* esencialmente presente en los sujetos acnéicos como lo muestra la figura 1, los compuestos de la invención deberían permitir una respuesta adecuada para cada persona.

3.2. Estudio de la actividad antibacteriana de los dioles obtenidos después de la hidrólisis de los compuestos de la invención

Estos dioles responden a la fórmula general (II) siguiente:



representando n un número entero comprendido entre 0 y 15 y representando m 0, 1, 2 o 3.

Se han realizado unos ensayos con 8 cepas microbianas utilizando el método de dilución descrito a continuación.

Los CMI se determinan por micrométodo en medio líquido. Las diluciones sucesivas de razón 2 de los productos ensayados en el caldo de cultivo (Trip-case Soja) se realizan en microplacas de 96 pocillos en un volumen final de

0,1 ml. Los pocillos son inoculados con 0,01 ml de suspensiones bacterianas tituladas a aproximadamente 10^7 UFC/ml. Las microplacas se incuban en condiciones óptimas de crecimiento y la CMI se lee visualmente.

- 5 La tabla 1 siguiente presenta los resultados obtenidos con diferentes dioles. Las columnas "STASE" representan la actividad bacteriostática y las columnas "CIDIE" representan la actividad bactericida de los dioles (1% corresponde a una concentración de 10 mg/ml).

Gérmenes	1,3-Butanodiol		1,2-Pentanodiol		1,2-Octanodiol		1,3-Nonanodiol	
	STASE	CIDIE	STASE	CIDIE	STASE	CIDIE	STASE	CIDIE
<i>Staphylococcus aureus</i>	20%	> 20%	20%	20%	0,312%	0,312%	0,312%	0,312%
<i>Staphylococcus epidermis</i>	10%	20%	10%	10%	0,312%	0,312%	0,312%	0,312%
<i>P. acnes</i>	10%	20%	5%	20%	0,312%	0,312%	0,156%	0,312%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10%	20%	5%	10%	0,312%	0,312%	0,625%	0,625%
<i>Escherichia coli</i>	10%	20%	5-10%	20%	0,156%	0,156%	0,156%	0,625%
<i>Candida albicans</i>	10%	10%	5%	5%	0,156%	0,312%	0,156%	0,156%
<i>Aspergillus niger</i>	10%	>20%	5%	20%	0,156%	0,625%	0,078%	0,625%
<i>M. furfur</i>	10%	20%	5%	10%	0,156%	0,312%	0,156%	0,312%

Tabla 1

- 10 El efecto antibacteriano observado está de acuerdo con la bibliografía, es decir que la actividad está en relación con la longitud de la cadena del diol (Frankenfeld JW, Mohan RR, Squibb RL. J Agric Food Chem. 1975; 23: 418-425). Así, el 1,3-nonanodiol y el 1,2-octanodiol son bacteriostáticos y bactericidas (gram+, gram-, fúngicos) en un intervalo de concentración que va de 6,25 a 0,78 mg·ml⁻¹. Se debe señalar que el derivado nonano aparece como el que
- 15 presenta la actividad más marcada para la cepa *P. acnes* con, en particular, un efecto bacteriostático y bactericida encontrado respectivamente a 1,56 mg·ml⁻¹ y 3,12 mg·ml⁻¹.

3.3 Estudio cinético de la actividad antibacteriana del 1,2-octanodiol

- 20 El estudio cinético de la actividad antibacteriana del 1,2-octanodiol se ha realizado evaluando la mortalidad de las bacterias a lo largo del tiempo por recuento de las UFC (unidades que forman colonia) residuales después del contacto de la solución de ensayo con la suspensión bacteriana.

- 25 Las cepas bacterianas utilizadas son: *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Propionibacterium acnes* ATCC6919. El medio de cultivo utilizado para *Staphylococcus aureus* ATCC6538 es el Agar Tripcasa Soja mientras que el medio de cultivo utilizado para *Propionibacterium acnes* ATCC6919 es el agar de Schaedler. Unas soluciones madres que contienen el 1% y el 0,5% de 1,2-octanodiol se preparan extemporáneamente en 1% de polisorbato 20 (csp agua PPI) y después se ajustan a pH 7 con una solución de NaOH 0,1N.

- 30 Un volumen de 5 ml de cada una de las soluciones madres se inocula con 50 µl de suspensión bacteriana titulada en aproximadamente $1 \cdot 10^8$ UFC/ml.

- Después de cada tiempo de contacto (tiempos de contactos ensayados: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos), se efectúa un recuento de las bacterias residuales tomando una alícuota de 1 ml neutralizada por 9 ml de
- 35 caldo de tripcasa soja y el 10% de polisorbato 80.

El recuento se realiza por inclusión de 1 ml de la mezcla neutralizada y de 4 diluciones seriadas al 1/10 en los agares de cultivo correspondientes.

- 40 Los agares se incuban a 36°C +/- 1°C en atmósfera aerobia para *S. aureus* y anaerobia para *P. acnes* (Generbag Anaer, Biomérieux) durante 72 horas y después se recuentan las UFC.

La tabla 2 siguiente presenta los resultados obtenidos.

Concentración	pH	<i>Staphylococcus aureus</i> Log R				<i>Propionibacterium acnes</i> Log R			
		5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
1%	7	>5,3	>5,3	>5,3	>5,3	>5	>5	>5	>5
0,5%	7	0,4	0,1	0,2	0,5	0,2	0,7	1,8	3
Control negativo: Excipiente de polisorbato 20 al 1%	6,5	0	0	0	0,1	0	0	0,2	0,3

Tabla 2

- Significando R "reducción". Se trata de la relación entre el número de bacterias inoculadas y el número de

bacterias residuales después del contacto de la solución de ensayo con la suspensión bacteriana.

La acción bactericida del octanodiol se ha examinado sobre dos especies bacterianas (*P. acnes*, *S. aureus*) en las dos concentraciones siguientes de 0,5% y 1%. A pH fisiológico y a la concentración más baja (0,5%), se observa una disminución superior al 99,9% de la población, en particular de *P. acnes*, después de un tiempo de contacto de 1 hora.

3.4. Estudio de la actividad anti-inflamatoria de los AGPI obtenidos después de la hidrólisis de los compuestos de la invención

El potencial anti-inflamatorio de los AGPI se ha ensayado sobre unos queratinocitos humanos (HACAT) estimulados por PMA/A23187. Los resultados obtenidos están presentados en las figuras 3, 4A, 4B y 4C.

Los cambios inducidos por estos AGPI se evalúan sobre la producción de los eicosanoides y de una citoquina inflamatoria, la interleucina 8, durante un proceso inflamatorio iniciado por PMA/A23187.

Estudio de la secreción de IL8 (figura 3):

Las células HaCaT se incuban sobre placas de 96 pocillos durante 24 h en presencia de los AGPI, se aclaran y después son estimuladas por PMA/A23187; los sobrenadantes se recuperan al cabo de 6 horas de estimulación y la IL8 se cuantifica en kit ELISA OptEIA™ comercializado por BD Pharmingen.

Estudio del metabolismo del ácido araquidónico (AA) (Figuras 4A, 4B, 4C):

Los queratinocitos HaCaT se han incubado en placa de 24 pocillos en presencia de 1 μ Ci [3 H]AA durante 18 horas bajo una atmósfera del 5% de CO₂. Para ensayar la capacidad de los AGPI para modular la respuesta inflamatoria de los queratinocitos, los HaCaT [3 H] marcados se pre-tratan con los AGPI durante 24 horas, se aclaran y después se estimulan mediante 500 nM de PMA y 1 μ M de A23187 durante 5 horas. El [3 H]AA y los metabolitos liberados por los HaCaT en el medio de cultivo son extraídos por cromatografía sobre columnas. El eluido se evapora bajo N₂. El residuo seco se recoge mediante metanol y se deposita sobre unas placas de sílices en capas delgadas previamente activadas a 100°C durante 1 h. El disolvente de migración es la fase orgánica de la mezcla acetato de etilo/agua/isooctano/ácido acético (110:100:50:20, v/v). El AA [3 H] y los metabolitos (6-ceto-ProstaGlandina F_{1 α} , 6k-PGF_{1 α} ; ProstaGlandina (PG) F₂E₂D₂, Tromboxano (TX) B₂, Leucotrienos (LT) B₄, C₄, D₄) son identificados mediante un escáner BERTHOLD TLC.

Así, la figura 3 muestra la actividad de ciertos AGPI sobre la liberación de interleucina 8 (IL-8) por los queratinocitos humanos HaCaT estimulados por PMA/A23187. Un efecto inhibitor sobre la secreción de IL-8 de los queratinocitos estimulados está claramente demostrado para el ácido γ -linolénico y particularmente para el ácido α -linolénico.

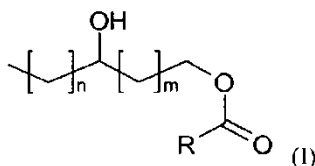
Asimismo, la pre-incubación de los queratinocitos con un AGPI, tal como el ácido α -linolénico, el ácido estearidónico o el ácido linoleico, inhibe significativamente la liberación de ácido araquidónico y también las de los metabolitos ciclooxigenados y lipoxigenados de la cascada inflamatoria (figuras 4A, 4B, y 4C).

Así, el conjunto de los resultados obtenidos confirman la actividad anti-inflamatoria de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 o ω -6 y en particular del ácido α -linolénico.

Los compuestos según la invención son por lo tanto útiles para el tratamiento del acné. Al presentar esquema etiológico de la dermatitis seborreica similitudes con el del acné, los compuestos de la invención son asimismo potencialmente útiles para el tratamiento de la dermatitis seborreica. En efecto, el microorganismo origen de la respuesta inflamatoria en el marco de esta patología, el *Malassezia*, segrega unas lipasas (DeAngelis YM *et al.* J Invest Dermatol. 2007;127: 2138-46) a nivel del cuero cabelludo que pueden también ser aprovechadas para liberar los dos activos, el alcanodiol con propiedades fungicidas y el AGPI tal como el ácido α -linolénico con propiedades anti-inflamatorias. Además, ciertos ácidos grasos como el ácido linoleico son unos activadores de los receptores nucleares PPAR α , los cuales ejercen un efecto seborregulador marcado (Downie MM *et al.* Br J Dermatol. 2004; 151:766-75). Así, los conjugados diol-ácido linoleico pueden ser utilizados en particular para limitar la seborrea en diversas indicaciones como el acné y la dermatitis seborreica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) siguiente:



para la cual:

* n representa un número entero comprendido entre 1 y 15,

* m representa 0, 1, 2 o 3, y

* R representa la cadena hidrocarbonada de un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre los omegas 3 y los omegas 6.

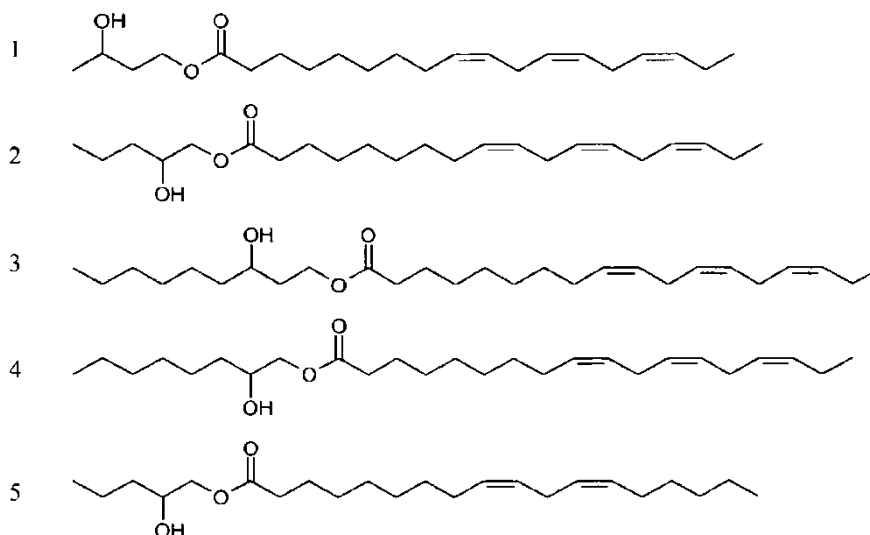
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque n está comprendido entre 1 y 10.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque n representa 1, 2, 3, 4 o 5.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque m representa 0 o 1.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el ácido graso poliinsaturado se selecciona de entre el ácido α -linolénico, el ácido estearidónico, el ácido eicosatrienoico, el ácido eicosatetraenoico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, el ácido tetracosapentaenoico, el ácido tetracosahexaenoico, el ácido linolénico, el ácido gamma-linoleico, el ácido eicosadienoico, el ácido dihomo-gamma-linolénico, el ácido araquidónico, el ácido docosatetraenoico, el ácido docosapentaenoico, el ácido adrenico y el ácido caléndico, y preferentemente es el ácido α -linolénico, el ácido estearidónico o el ácido linoleico.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se selecciona de entre las moléculas siguientes:



7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización como medicamento.

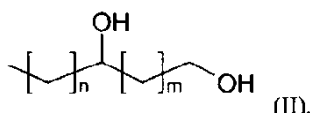
8. Compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque el medicamento está destinado al tratamiento del acné o de la dermatitis seborreica.

9. Composición farmacéutica o cosmética que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en asociación con por lo menos un excipiente farmacéutica o cosméticamente aceptable.

10. Composición farmacéutica o cosmética según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende del 0,01 al 10% en peso, preferentemente del 0,1% al 1% en peso, del o de los compuestos de fórmula (I) con respecto al peso total de la composición.

5 11. Método de tratamiento cosmético del acné o de la dermatitis seborreica que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética según la reivindicación 9 o 10.

10 12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, por acoplamiento de un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre los omega 3 y los omega 6, cuya función ácido carboxílico se encuentra en forma libre o activada, y de un diol de fórmula (II) siguiente:



15 para la cual n representa un número entero comprendido entre 1 y 15, y preferentemente entre 1 y 10, y m representa 0, 1, 2 o 3, y preferentemente 0 o 1.

20 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la reacción de acoplamiento se realiza a partir del ácido graso poliinsaturado, cuya función ácido carboxílico se encuentra en forma libre, en presencia de un agente de acoplamiento, seleccionado de entre el grupo constituido por la diisopropilcarbodiimida, la dicitclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el carbonildiimidazol, el hexafluorofosfato de 2-H-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio, el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, eventualmente asociado a un auxiliar de acoplamiento seleccionado de entre el grupo constituido por la N-hidroxi succinimida, el N-hidroxi benzotriazol, el 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazol, el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, la dimetilaminopiridina o la N-hidroxisulfosuccinimida.

25

30 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque el agente de acoplamiento es el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y el auxiliar de acoplamiento es la dimetilaminopiridina.

15. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la reacción de acoplamiento se realiza a partir del ácido graso poliinsaturado, cuya función ácido carboxílico está activada en forma de un cloruro de ácido, en particular en presencia de piridina y de dimetilaminopiridina.

Figura 1

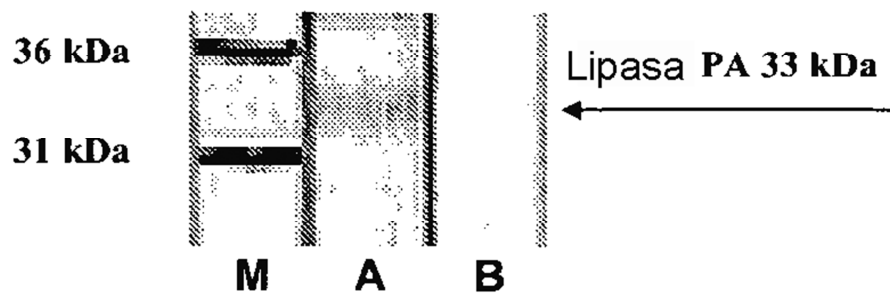


Figura 2

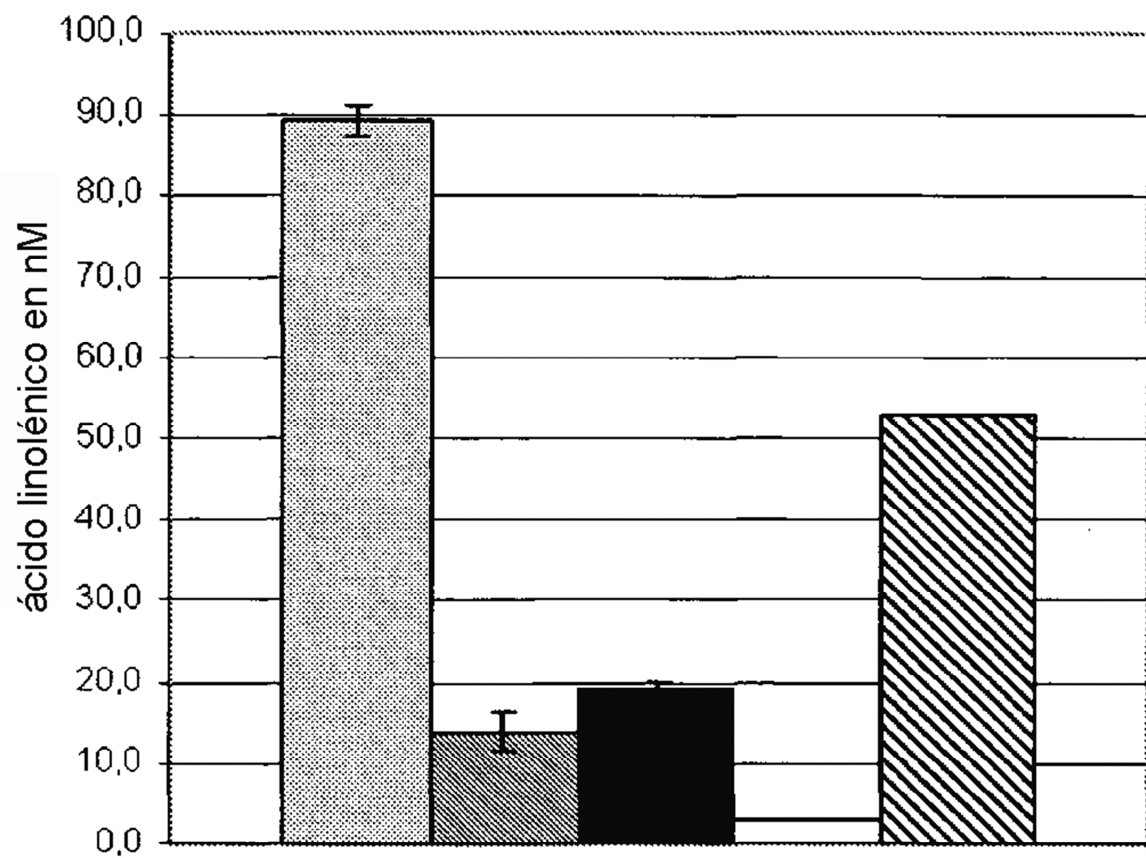


Figura 3

