

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 872**

51 Int. Cl.:

**C07F 7/08** (2006.01)

**C07C 235/06** (2006.01)

**C07C 235/12** (2006.01)

**C07C 235/08** (2006.01)

**C07D 207/08** (2006.01)

**A61K 8/42** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 8/55** (2006.01)

**A61K 8/58** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2007 E 07728731 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2021345**

54 Título: **Agente hidratante de la piel a base de amidas hidroxiladas**

30 Prioridad:

**31.05.2006 FR 0651987**  
**06.06.2006 US 811094 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.11.2013**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**  
**14, RUE ROYALE**  
**75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**MARAT, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 428 872 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

Agente hidratante de la piel a base de amidas hidroxiladas

El presente invento se refiere al uso de unas amidas específicas en el campo del cuidado de la piel, y en particular como un agente hidratante de la piel, a unos nuevos derivados de urea y también a unas composiciones cosméticas o dermatológicas que los contienen.

El *Stratum Corneum* (estrato córneo), que forma la interfase con el entorno externo deshidratante, sirve en particular para retardar la excesiva pérdida de agua desde las capas más profundas de la epidermis. El estrato córneo protege también contra un ataque mecánico y contra el paso de productos químicos y microorganismos ajenos. Constituye también la primera línea de defensa contra la radiación de UV (ultravioletas).

El estrato córneo, que tiene un espesor de 10  $\mu\text{m}$ , se compone de corneocitos apilados verticalmente que están rodeados por una matriz de membranas enriquecidas con lípidos. Por lo tanto, es un sistema de dos compartimientos que puede ser comparado con una pared de ladrillo, que se compone de unas células anucleares (los "ladrillos") y de unas membranas laminares intracelulares (el "cemento").

La urea es uno de los ingredientes ampliamente usados en formulaciones hidratantes. Sin embargo, ella puede modificar en gran manera la barrera cutánea por aumento de la pérdida de agua transepidérmica (TWL, acrónimo de transepidermal water loss) que reduce significativamente la función de barrera del estrato córneo.

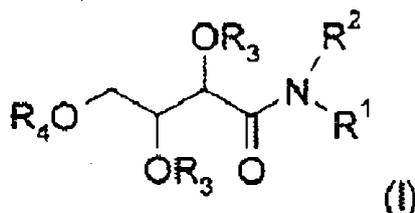
El documento de patente francesa FR2874610 describe unas N-dihidroalquil-hidroalcanamidas para composiciones cosméticas.

El glicerol, que es otro agente activo de referencia en este sector, tiene la desventaja de hacer que las formulaciones se vuelvan pegajosas cuando éste se usa en una alta concentración.

Por lo tanto hay una necesidad de encontrar unas soluciones alternativas en el sector de la hidratación de la piel.

Los autores del invento han descubierto que ciertas amidas de fórmula general (I) descritas seguidamente son unos buenos agentes hidratantes y tienen un beneficioso efecto en términos de elasticidad del estrato córneo.

Por lo tanto, un objeto del presente invento es el uso cosmético, como un agente hidratante de la piel, de los compuestos de fórmula general (I) :



en la que

- (i)  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo lineal saturado de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  o insaturado de  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SiMe}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  y  $-\text{F}$ ; o
  - (ii)  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno (siendo escogido este heterociclo en particular entre pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y ciclohexametiliminina (u homopiperidina), y siendo de manera preferible pirrolidona), estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) o ramificado(s) de ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ ), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;
- representando  $\text{R}^5$  un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) o ramificado de  $\text{C}_3$ , o un grupo alquilo insaturado de ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ );

representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>);

- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o -OR<sup>3</sup> representa un grupo de fosfato, siendo posible que los dos grupos  $R^3$  formen, en común, un grupo de isopropilideno;
- 5 -  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato;

y las sales y los solvatos de los mismos.

Se conocen algunos compuestos de fórmula (I):

10 El dihidrógeno fosfato de (2R, 3R)-4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo (el compuesto 1 mencionado aquí a continuación) se describe en el artículo de C Dardonville y colaboradores, "Selective inhibition of *Trypanosoma brucei* 6-phosphogluconate dehydrogenase by high-energy intermediate and transition-state analogues" [Inhibición selectiva de 6-fosfogluconato deshidrogenasa de *Trypanosoma brucei* mediante un compuesto intermedio con alta energía y unos compuestos análogos en el estado de transición]; Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47, 13, 3427-3437.

15 La (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-dimetilbutanamida (compuesto 2 mencionado aquí a continuación) se describe en los artículos de T Woodhall y colaboradores, "Synthesis of screening substrates for the directed evolution of sialic acid aldolase: towards tailored enzymes for the preparation of influenza A sialidase analogues" [Síntesis de sustratos de escrutinio para la evolución dirigida de la aldolasa de ácido siálico: hacia enzimas adaptadas a medida para la preparación de compuestos análogos a la sialidasa de la influenza A]; Organic and Biomolecular Chemistry, 2005, 3, 9, 1795-1800;

20 y de Carreira E y colaboradores, "Synthesis of (+)-zaragozic acid C" [Síntesis del (+)-ácido zaragócico C]; Journal of the American Chemical Society, 1994, 116, 23, 10825-10826.

25 La (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-dipropil-butanamida y la (4R, 5R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-N,N-dipropil-1,3-dioxolano-4-carboxamida se describen en el artículo de T Woodhall y colaboradores, "Synthesis of screening substrates for the directed evolution of sialic acid aldolase: towards tailored enzymes for the preparation of influenza A sialidase analogues"; Organic and Biomolecular Chemistry, 2005, 3, 9, 1795-1800.

30 La (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-butanamida (compuesto 3 mencionado aquí a continuación) se describe en el artículo de MacDonald y colaboradores, "The synthesis of D-erythro-pentulose tetrabenzoate" [La síntesis de tetrabenzoato de D-eritro-pentulosa]; Journal of the American Chemical Society, 1958, 80, 3379-3381.

El [(2, 3, 4-trihidroxi-butanóil)amino]acetato de metilo (compuesto 16 mencionado aquí a continuación) se describe en el artículo de Vertiev, Yu y colaboradores "Characteristics of the enzymic properties of neuraminidase from diphtheria microbes" [Características de las propiedades enzimáticas de la neuraminidasa procedente de microbios de difteria], coordinador(es) de edición: Rasskazov, V.A. Tezisy Dokl. - Vses. Simp. Bioorg. Khim. (1975), 49.

35 El disodio fosfato de (2R, 3R)-4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo (compuesto 17 mencionado aquí a continuación) se describe en el artículo de Burgos, Emmanuel y colaboradores; "Synthesis and evaluation of new 4-phospho-D-erythronic acid derivatives as competitive inhibitors of spinach ribose-5-fosfato isomerase" [Síntesis y evaluación de nuevos derivados de ácido 4-fosfo-D-eritrónico como agentes inhibidores competitivos de la ribosa-5-fosfato isomerasa de espinaca]; Tetrahedron Letters (2004), 45(4), 753-756 (compuesto 3).

40 La (2R, 3S)-2, 3, 4-trihidroxi-butanamida (compuesto 18 mencionado aquí a continuación) se describe en el artículo de Wei, Chung Chen y colaboradores; "Synthesis of chiral  $\beta$ -lactams using L-ascorbic acid" [Síntesis de  $\beta$ -lactamas quirales usando L-ácido ascórbico]; Journal of Organic Chemistry (1985), 50(19), 3462-3467 (compuesto 12), y en el documento de solicitud de patente europea EP-A-0111326 (compuesto XXVIII; Ejemplo 4).

45 A la (2S, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-butanamida (compuesto 19 mencionado aquí a continuación) se hace referencia bajo el nº de CAS 74464-43-0.

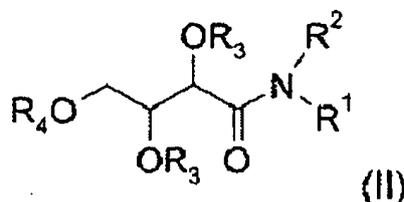
50 El (2R, 3S)-disodio fosfato de 4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo (compuesto 20 mencionado aquí a continuación) se describe en el artículo de Phaosiri, Chanokporn y colaboradores; "Substrate analogs for the investigation of deoxyxylulose 5-fosfato reductoisomerase inhibition; synthesis and evaluation" [Compuestos análogos a sustratos para la investigación de la inhibición, la síntesis y la evaluación de la 5-fosfato reductoisomerasa de desoxixilulosa]; J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(21), 5309-5312 (compuesto 12).

5 El (2R, 3S)-dihidrógeno fosfato de 4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo (compuesto 21 descrito aquí a continuación) se describe en el artículo de Walker, Joel R. y colaboradores; "Synthesis and Evaluation of 1-Deoxy-D-xylulose 5-Phosphate Analogs as Chelation-Based Inhibitors of Methylerythritol Phosphate Synthase" [Síntesis y evaluación de compuestos análogos a 5-fosfato de 1-desoxi-D-xilulosa como agentes inhibidores de la metileritritol fosfato sintasa basados en una quelación]; Journal of Organic Chemistry (2005), 70(24), 9955-9959 (compuesto 4).

La (2S, 3S)-2, 3, 4-trihidroxibutanamida (compuesto 22 descrito aquí a continuación) es el compuesto de l-eritreonamida descrito en el artículo de Glattfeld, J.W.E. y colaboradores; "Preparation of aldonic and saccharinic acid amides in liquid ammonia" [Preparación de amidas de los ácidos aldónico y sacarínico en amoníaco líquido]; Journal of the American Chemical Society (1934), 56 2481-2.

10 Unos compuestos de fórmula (I) para los que  $R^1 = R^3 = R^4 = H$  y  $R^2$  designa a un grupo alquilo de  $C_8-C_{24}$  se describen en el documento de patente de los EE.UU. US 5352386 como agentes tensioactivos en composiciones cosméticas detergentes.

Otro objeto del presente invento es una composición, en particular una composición cosmética o dermatológica, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (II) siguiente



15 en la que

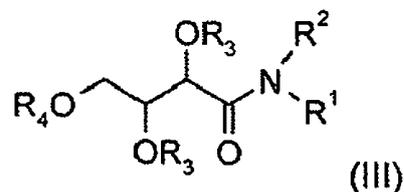
- (i)  $R^1$  y  $R^2$  representan un átomo de hidrógeno,
  - o
  - 20 (ii)  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  representa un grupo alquilo lineal saturado de  $C_1-C_6$  o insaturado, de  $C_2-C_6$  o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$ , sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> y -F;
  - o
  - 25 (iii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo lineal saturado de  $C_1-C_6$  o insaturado de  $C_2-C_6$ , o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$ , opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OR<sup>5</sup>, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
  - o
  - 30 (iv)  $R^1$  y  $R^2$  forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno, estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado(s) de ( $C_3-C_4$ ), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;
- representando  $R^5$  un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_3$ ) o ramificado de  $C_3$ , o un grupo alquilo insaturado de ( $C_2-C_3$ );
- 35 representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado de ( $C_3-C_4$ );
- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_6$ ) o -OR<sup>3</sup> representa un grupo de fosfato; siendo posible que los dos grupos  $R^3$  formen en común, un grupo de isopropilideno;
  - $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato;

y las sales y los solvatos del mismo.

40 La composición de acuerdo con el invento contiene de manera preferible un ingrediente cosmético escogido entre aceites, ceras, agentes espesantes, polímeros formadores de películas, agentes conservantes, perfumes, materiales de carga y relleno, agentes protectores contra los rayos UV, agentes bactericidas, agentes absorbentes de olores, colorantes, agentes activos cosméticos, extractos de plantas, agentes antioxidantes y agentes tensioactivos.

45 Un objeto del presente invento es también un procedimiento de tratamiento cosmético para el cuidado no terapéutico de la piel y para maquillar la piel, que está caracterizado porque comprende la aplicación a la piel de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (II) como se ha definido más arriba.

Un objeto del invento son también los nuevos compuestos de fórmula (III):

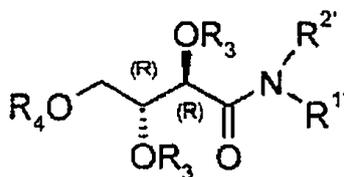


en la que

- 5 (i)  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  representa un grupo alquilo lineal saturado de  $C_1-C_6$  o insaturado de  $C_2-C_6$ , o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$ , sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F, no designando  $R^2$  a un grupo -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>;
- 10 (ii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo lineal saturado de  $C_2$  o  $C_4-C_6$  o insaturado de  $C_2-C_6$ , o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$ , que está sin sustituir;
- (iii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo lineal saturado de  $C_1-C_6$  o insaturado de  $C_2-C_6$ , o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$ , sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OR<sup>5</sup>, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
- 15 (iv)  $R^1$  y  $R^2$  forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno, estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado(s) de ( $C_3-C_4$ ), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;
- 20 representando  $R^5$  un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_3$ ) o ramificado de  $C_3$ , o un grupo alquilo insaturado de ( $C_2-C_3$ );  
representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado de ( $C_3-C_4$ );
- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_6$ ), o -OR<sup>3</sup> representa un grupo de fosfato; siendo posible que los dos grupos  $R^3$  formen, en común, un grupo de isopropilideno;
- 25 -  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato;

y las sales y los solvatos de los mismos.

Ventajosamente, los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) que más arriba se han descrito tienen la siguiente estructura estereoquímica:



- 30 En el contexto del presente invento, el término "alquilo" significa una cadena basada en un hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o no cíclico. Entre los grupos alquilo que son apropiados para la implementación del invento, se puede hacer mención en particular de los grupos metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, -CH<sub>2</sub>-t-butilo, pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, norbornilo y adamantilo.
- 35

- Las sales aceptables para el uso no terapéutico de los compuestos descritos en el presente invento incluyen unas sales no-toxicas convencionales de dichos compuestos tales como las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. A modo de ejemplo, se puede hacer mención de las sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico o ácido bórico. Se puede hacer
- 40 mención también de las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o más grupos de ácidos

carboxílicos, sulfónicos o fosfónicos. Ellos pueden ser ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos o alternativamente ácidos aromáticos. Estos ácidos pueden comprender también uno o más heteroátomos escogidos entre O y N, por ejemplo en la forma de grupos hidroxilo. Se puede hacer mención en particular de ácido propiónico, ácido acético, ácido tereftálico, ácido cítrico y ácido tartárico.

- 5 Cuando el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) comprende un grupo de carácter ácido, la neutralización del o de los grupo(s) de carácter ácido se puede llevar a cabo con una base inorgánica tal como LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OH, Mg(OH)<sub>2</sub> o Zn(OH)<sub>2</sub>; o con una base orgánica tal como una alquilamina, primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo trietilamina o butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o más átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y por lo tanto puede comprender, por ejemplo, una o más funciones de alcohol;
- 10 se puede hacer mención en particular de 2-amino-2-metilpropanol, trietanolamina, 2-dimetilaminopropanol y 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Se puede hacer mención también de lisina o 3-(dimetilamino)propilamina.

Los solvatos aceptables para el uso no terapéutico de los compuestos descritos en el presente invento incluyen unos solvatos convencionales tales como los formados en la etapa final de preparación de dichos compuestos, debido a la presencia de disolventes. A modo de ejemplo, se puede hacer mención de los solvatos debidos a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados, tales como etanol o isopropanol.

15

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos para los que:

- (i) **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F; o
- 20 (ii) **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno (siendo escogido este heterociclo en particular entre pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y ciclohexametiliminina (u homopiperidina), y siendo de manera preferible pirrolidina), estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado(s) de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;
- 25 representando **R<sup>6</sup>** un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>);
- **R<sup>3</sup>** representa un átomo de hidrógeno;
- 30 - **R<sup>4</sup>** representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato

De manera preferible, se hace uso de compuestos de fórmula (I), para los que:

- (i) **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
- 35 (ii) **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** pueden formar, en común con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de pirrolidina, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; de manera preferible un heterociclo de pirrolidina sustituido con un grupo hidroximetilo;
- 40 representando **R<sup>6</sup>** un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), de manera preferible de (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);
- **R<sup>3</sup>** representa un átomo de hidrógeno;
- **R<sup>4</sup>** representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato, de manera preferible **R<sup>4</sup>** representa un átomo de hidrógeno.

45 .Los compuestos preferidos de fórmula (II) son aquellos para los que:

- (i) **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** representan un átomo de hidrógeno, o **R<sup>1</sup>** representa un átomo de hidrógeno y **R<sup>2</sup>** representa un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
- 50 o
- (ii) **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** representan un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
- o

(iii)  $R^1$  y  $R^2$  forman, en común con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que comprende opcionalmente otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno, estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 hasta 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado(s) de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;

5 representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>);

- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato.

10 De manera preferible, se hace uso de unos compuestos de fórmula (II) para los que:

- (i)  $R^1$  y  $R^2$  representan un átomo de hidrógeno,
- o
- (ii)  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;

15 (iii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;

20 (iv)  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar, en común con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de pirrolidina opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; de manera preferible, un heterociclo de pirrolidina sustituido con un grupo hidroximetilo;

25 representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), de manera preferible de (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato, de manera preferible,  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

30 Los compuestos preferidos de fórmula (III) son aquellos para los que:

- (i)  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F, no designando  $R^2$  a un grupo -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>;

35 (ii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>2</sub> o C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que está sin sustituir;

40 (iii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;

(iv)  $R^1$  y  $R^2$  forman, en común con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno, estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) lineal(es) de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado(s) de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;

45 representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>);

- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato.

50 De manera preferible, se hace uso de unos compuestos de fórmula (III) para los que:

- (i)  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, y -F, no designando  $R^2$  a un grupo -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>;

o

(ii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo saturado lineal de  $C_2$  o  $C_4$  o ramificado de  $C_3$ - $C_6$ , que está sin sustituir;

(iii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1$ - $C_4$  o ramificado de  $C_3$ - $C_4$  sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre  $-OH$ ,  $-SiMe_3$ ,  $-CO_2R^6$  y  $-F$ ;

(iv)  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar, en común con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de pirrolidina, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal de ( $C_1$ - $C_4$ ) o ramificado de ( $C_3$ - $C_4$ ) opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $OH$ ; de manera preferible un heterociclo de pirrolidina sustituido con un grupo hidroximetilo;

representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1$ - $C_4$ ), de manera preferible de ( $C_1$ - $C_2$ );

- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o  $-OR^4$  representa un grupo de fosfato; de manera preferible  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

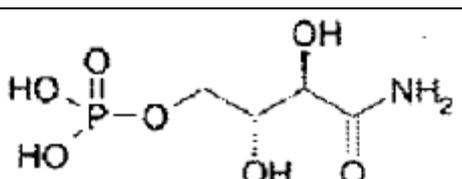
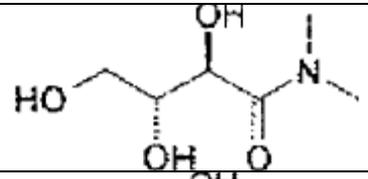
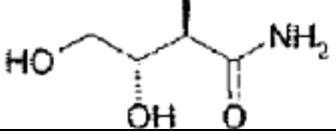
De manera más preferible, se hace uso de unos compuestos de fórmula (I), (II) o (III) para los que:

- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1$ - $C_4$  (de manera preferible de  $C_1$ - $C_2$ ) opcionalmente sustituido con un grupo escogido entre  $-OH$  y  $-SiMe_3$ ;
- $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1$ - $C_4$  (de manera preferible de  $C_1$ - $C_2$ ) sustituido con un grupo escogido entre  $-OH$  y  $-SiMe_3$ ;
- $R^3$  y  $R^4$  representan un átomo de hidrógeno.

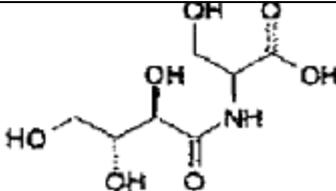
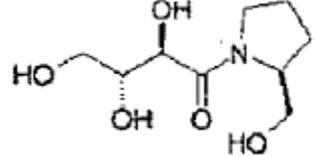
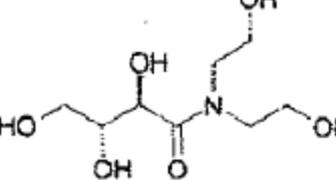
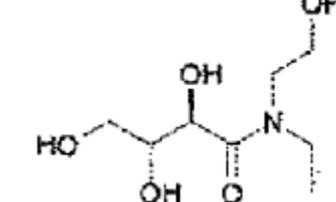
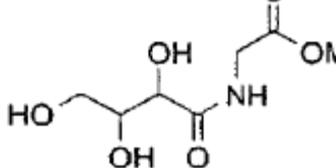
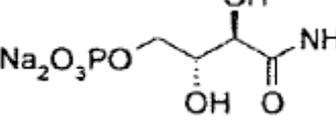
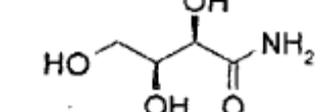
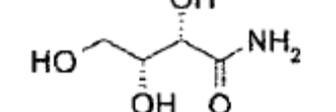
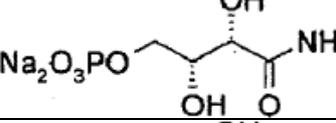
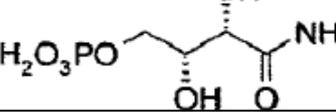
De manera ventajosa se hace uso de unos compuestos de fórmula (I), (II) o (III) para los que:

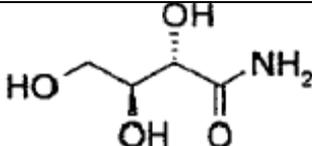
- $R^1$  representa un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1$ - $C_4$  (de manera preferible de  $C_1$ - $C_2$ ) opcionalmente sustituido con un grupo  $-OH$ ;
- $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1$ - $C_4$  (de manera preferible de  $C_1$ - $C_2$ ) opcionalmente sustituido con un grupo  $-OH$ ;
- $R^3$  y  $R^4$  representan un átomo de hidrógeno.

Como compuestos preferidos de fórmula (I) se puede hacer mención de los siguientes compuestos:

Compuesto	Estructura	Nombre	CAS
1		dihidrógeno fosfato de (2R, 3R)-4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo	717921 -02-3
2		(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-dimetilbutanamida	164215 -24-1
3		(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-4-oxobutanoamida	73713-13-0



Compuesto	Estructura	Nombre	CAS
12		ácido 3-hidroxi-2-[(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi]butanoil]-amino}propanoico	-
13		(2R,3R)-4-[(2S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il]-4-oxobutano-1,2, 3-triol	-
14		(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-butanamida	-
15		(2R, 3R)-N-etil-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-butanamida	-
16		[(2, 3, 4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi]butanoil)-amino]acetato de metilo	60094-76-0
17		disodio fosfato de (2R, 3R)-4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo	668990 -33-8
18		(2R, 3S)-2, 3, 4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi]butanamida	74421-65-1
19		(2S, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi]butanamida	74464-43-0
20		Disodio fosfato de (2R, 3S)-4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo	798554 -52-6
21		Dihidrógeno fosfato de (2R, 3S)-4-amino-2, 3-dihidroxi-4-oxobutilo	807318 -55-4

Compuesto	Estructura	Nombre	CAS
22		(2S, 3S)-2, 3, 4-trihidroxi- butanamida	74421-64-0

Los compuestos preferidos de fórmula (II) se escogen entre los compuestos 2 hasta 15 más arriba mencionados.

Los compuestos preferidos de fórmula (III) se escogen entre los compuestos 4 hasta 15 más arriba mencionados.

Son preferidos particularmente los compuestos 3, 5, 9, 14 y 15 y más particularmente los compuestos 14 y 15.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) para los que  $R^3 = R^4 = H$  (compuestos Ia) se pueden obtener haciendo reaccionar el éster metílico de ácido treónico o de ácido eritrónico (A) (estos dos compuestos difieren uno de otro de acuerdo con la configuración de los carbonos asimétricos) con una amina  $HN(R^1)(R^2)$ , en particular en el seno de etanol o acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente 60°C.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) para los que  $-OR^3$  y  $-OR^4$  designan a un grupo de fosfato (compuestos Ib) se pueden preparar por desprotonación del éster metílico de ácido treónico o de ácido eritrónico (A) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o trietilamina o piridina, y luego mediante una sustitución nucleófila por reacción con un agente fosfatante tal como cloruro de fosfato de dialquilo (por ejemplo, clorofosfato de dimetilo o clorofosfato de difenilo) o un fosfito de trialquilo (por ejemplo fosfito de trimetilo o fosfito de tribencilo) o alternativamente un pirofosfato (por ejemplo el pirofosfato de tetrabencilo). Los ésteres de fosfatos así obtenidos son convertidos subsiguientemente en un fosfato o una de sus sales, o bien por hidrólisis en un medio de carácter ácido o básico, o por tratamiento usando un ion de bromuro (por ejemplo bromuro de litio o bromuro de trimetilsililo), o por hidrogenolisis usando hidrógeno molecular en la presencia de un catalizador (por ejemplo constituido sobre la base de paladio o sobre la base de platino).

Estas reacciones son conocidas a partir de los siguientes artículos:

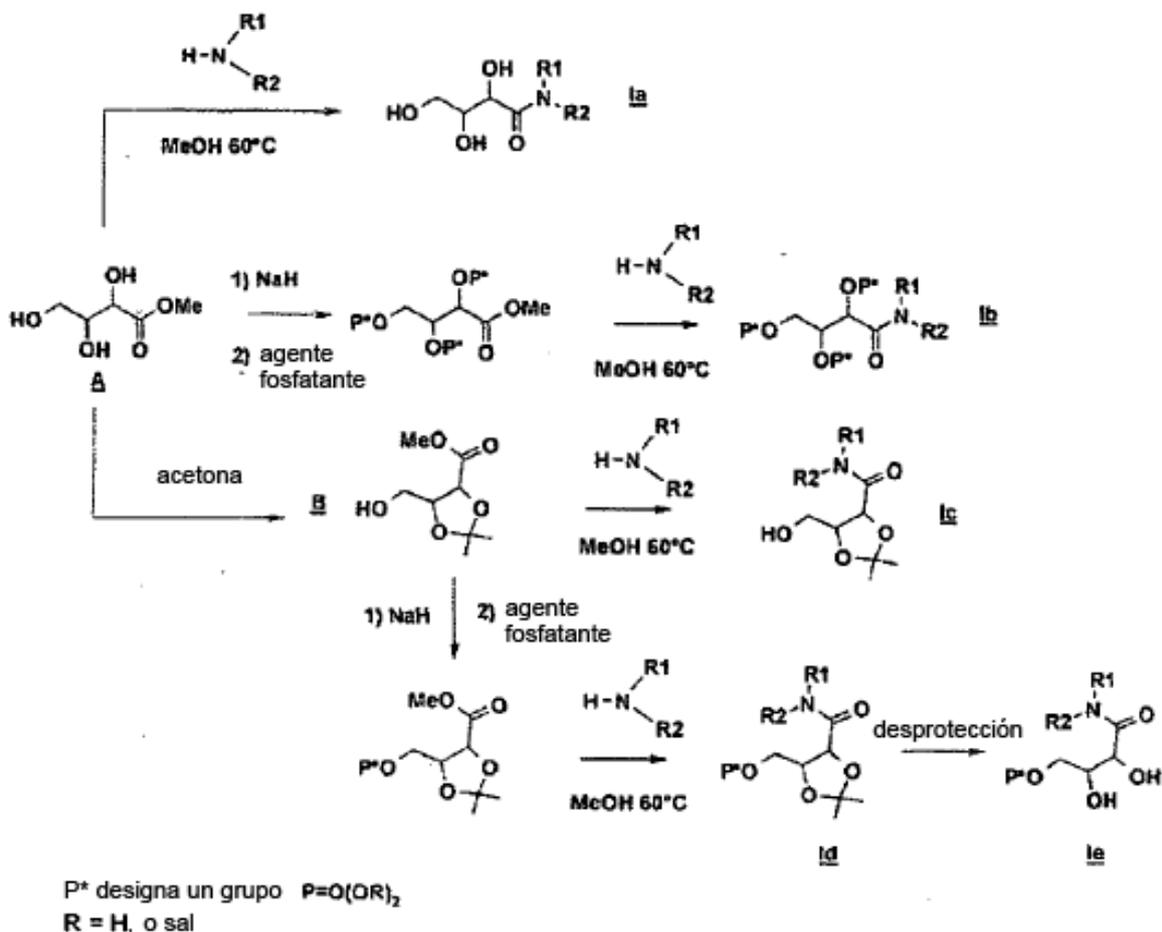
- 20 - Dardonville C y colaboradores, "Selective inhibition of Trypanosoma brucei 6-phosphogluconate dehydrogenase by high-energy intermediate and transition-state analogues"; Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47, 13, 3427-3437;  
 - Burgos, Emmanuel y colaboradores; "Synthesis and evaluation of new 4-phospho-D-erythronic acid derivatives as competitive inhibitors of spinach ribose-5-phosphate isomerase" Tetrahedron Letters (2004), 45(4), 753-756;  
 25 - Phaosiri, Chanokporn y colaboradores; "Substrate analogs for the investigation of deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase inhibition: synthesis and evaluation"; J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(21), 5309-5312;  
 - Walker, Joel R. y colaboradores; "Synthesis and Evaluation of 1-Deoxy-D-xylulose 5-Phosphate Analogs as Chelation-Based Inhibitors of Methylerythritol Phosphate Synthase"; Journal of Organic Chemistry (2005), 70(24), 9955-9959.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) para los que los dos grupos  $R^3$  tomados conjuntamente forman un grupo de isopropilideno y  $R^4 = H$  (compuestos Ic) se pueden preparar haciendo reaccionar el éster metílico de ácido treónico o ácido eritrónico (A) con acetona de tal manera que se forme el derivado de isopropilideno (B) que, haciéndolo reaccionar con una amina  $HN(R^1)(R^2)$ , en particular en el seno de etanol o acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente 60°C, proporciona el compuesto (Ic).

- 35 Los compuestos de fórmula (I) para los que los dos grupos  $R^3$  tomados conjuntamente forman un grupo de isopropilideno y  $-OR^4$  designa a un grupo de fosfato (compuestos Id) se pueden preparar por desprotonación del derivado de isopropilideno (B) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o trietilamina o piridina, y luego mediante una sustitución nucleófila por reacción con un agente fosfatante tal como un cloruro de fosfato de alquilo (por ejemplo, clorofosfato de dimetilo o clorofosfato de difenilo) o un fosfito de trialquilo (por ejemplo, fosfito de tribencilo) o alternativamente un pirofosfato (por ejemplo, el pirofosfato de tetrabencilo). Los ésteres de fosfatos así obtenidos se convierten subsiguientemente en un fosfato o una de sus sales tal como se ha descrito más arriba. Estos compuestos reaccionan subsiguientemente con una amina  $HN(R^1)(R^2)$ , en particular en el seno de etanol o acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente 60°C, y proporcionan el compuesto (Id).

- 45 Los compuestos de fórmula (I) para los que  $R^3 = H$  y  $-OR^4$  designa a un grupo de fosfato (compuestos (Ie) se pueden preparar por desprotección del compuesto (Id), en particular con ácido clorhídrico diluido o con una resina de carácter ácido (por ejemplo la resina de estireno y divinilbenceno que comprende un grupo funcional de ácido sulfónico, vendida bajo el nombre de Dowex® 50WX 8 forma de hidrógeno de 100-200 mallas de Dow Chemical, y

vendida en particular por la compañía Sigma-Aldrich) en el seno de un disolvente tal como agua, etanol o tetrahidrofurano, en particular a una temperatura que fluctúa entre 20°C y 60°C.



Esquema I

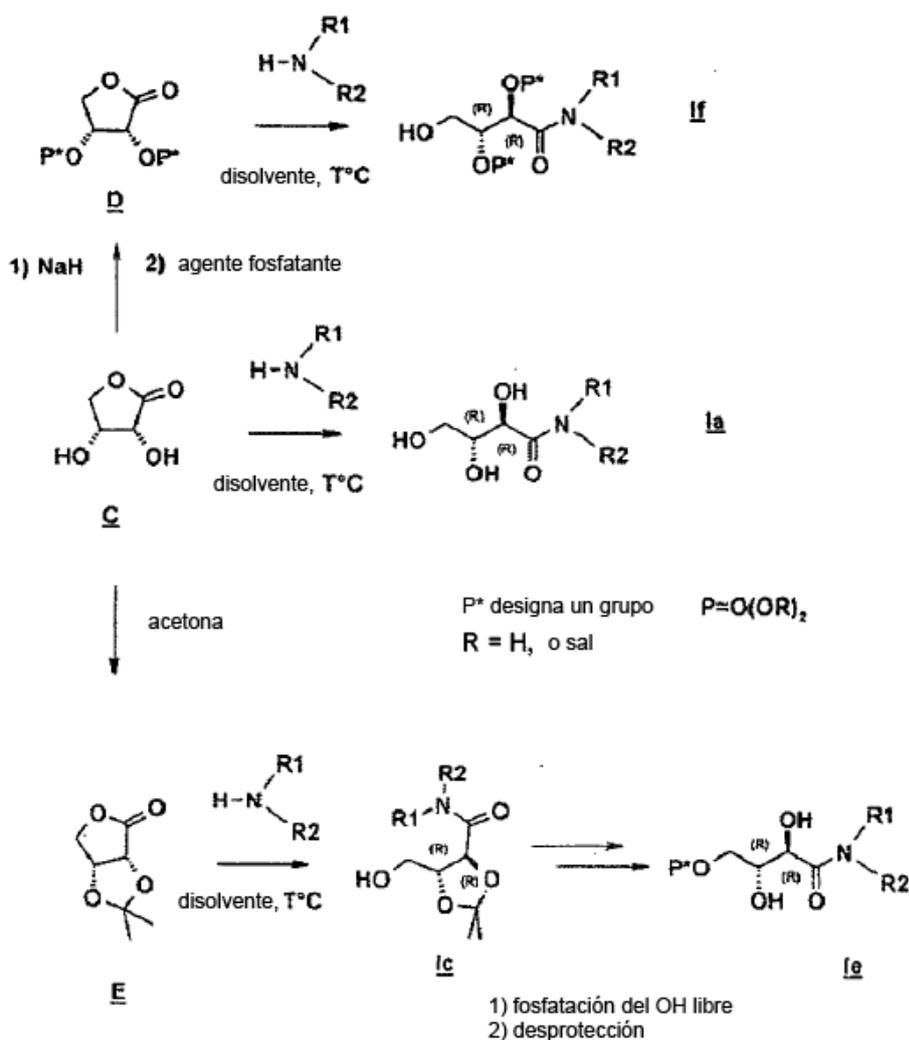
- 5 De acuerdo con otro método de síntesis (Esquema II), los compuestos de fórmula (I) para los que  $R^3 = R^4 = H$  (compuestos Ia) se pueden preparar mezclando, en particular a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, la D-eritronolactona (C) y una amina  $R^1-NH-R^2$ , sin ningún disolvente o en el seno de un disolvente polar, prótico o aprótico, por ejemplo agua, etanol, metanol o acetonitrilo.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) para los que  $-OR^3$  designa un grupo de fosfato y  $R^4 = H$  (compuestos If) se pueden preparar por desprotonación de la D-eritronolactona (C) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o trietilamina o piridina, y luego mediante una sustitución nucleófila por reacción con un agente fosfatante tal como un cloruro de fosfato de dialquilo (por ejemplo, clorofosfato de dimetilo o clorofosfato de difenilo) o un fosfito de trialquilo (por ejemplo, fosfito de dimetilo o fosfito de tribencilo) o alternativamente un pirofosfato (por ejemplo, el pirofosfato de tetrabencilo). Los ésteres de fosfatos así obtenidos son convertidos subsiguientemente en un fosfato o una de sus sales tal como se ha descrito más arriba, de manera tal que se forme el compuesto (D), que subsiguientemente reacciona con una amina  $HN(R^1)(R^2)$ , en particular en el seno de un disolvente apolar tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 60°C. La etapa para la conversión de los ésteres de fosfatos en un fosfato y sus sales se puede llevar a cabo después de la formación de la amida.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) para los que los dos grupos  $R^3$  tomados conjuntamente forman un grupo de isopropilideno y  $-OR^4 = H$  (compuestos Ic) se pueden preparar haciendo reaccionar el isopropilideno de D-eritronolactona (E) (compuesto conocido bajo el n° de CAS 25581-41-3) con una amina  $HN(R^1)(R^2)$ , en particular en

el seno de un disolvente polar, prótico o aprótico, o de un disolvente apolar (por ejemplo, diclorometano), a una temperatura comprendida entre 30 y 60°C.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) para los que  $R^3 = H$  y  $-OR^4$  designa a un grupo de fosfato (compuestos Ie) se pueden preparar a partir del compuesto (Ic) por fosfatación del hidroxilo libre mediante reacción con un agente fosfatante como más arriba se ha descrito y luego por desprotección, en particular con ácido clorhídrico diluido o con una resina de carácter ácido (por ejemplo, la resina de estireno y divinilbenceno que comprende un grupo funcional de ácido sulfónico, vendida bajo el nombre de Dowex® 50WX 8 forma de hidrógeno de 100-200 mallas de Dow Chemical, y en particular vendida por la compañía Sigma-Aldrich), en el seno de un disolvente tal como agua, etanol o tetrahidrofurano, en particular a una temperatura que fluctúa entre 20°C y 60°C.
- 10 Los métodos de síntesis del Esquema II hacen posible preparar unos compuestos con una estereoquímica R, R con respecto a los 2 carbonos asimétricos.



Esquema II

- 15 Debería hacerse observar que, cuando los grupos  $R^1$  y/o  $R^2$  designan a un grupo alquilo lineal saturado de  $C_1-C_6$  o insaturado de  $C_2-C_6$  o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$ , sustituido con uno o más grupos  $CO_2R^6$ , que pueden ser idénticos o diferentes, estos últimos se pueden obtener por medio de simples conversiones químicas conocidas por los expertos en la especialidad, tales como una esterificación (de un grupo  $-COOH$ ), una saponificación o una hidrólisis (de un correspondiente grupo de éster).

El presente invento se refiere también a una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (II) tal como se ha descrito más arriba. La composición es en particular una composición cosmética o dermatológica.

5 Estas composiciones cosméticas, en las que se pueden emplear los compuestos (II) (o los compuestos de fórmula (I) para el uso descrito más arriba), pueden usarse para el cuidado no terapéutico de la piel y/o para maquillar la piel. Ellos se pueden usar en particular para hidratar a la piel.

Ellos pueden mostrar su eficacia como un tratamiento de mantenimiento no terapéutico de la piel, es decir a modo de prevención. Ellos se pueden usar también a modo de tratamiento no terapéutico de la piel después de la manifestación de problemas de hidratación de la piel.

10 En este segundo caso, esta manifestación de problemas de hidratación de la piel es de manera preferible independiente de una irritación causada por el hecho de que la piel entre en contacto con un agente de blanqueo, en particular clorado, por ejemplo un agente basado en un hipoclorito.

Finalmente, las composiciones cosméticas del invento son formuladas de manera preferible en unas condiciones no alcalinas, de manera incluso más preferible a un pH próximo al de la piel, por ejemplo a un pH comprendido entre 5 y 6.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden estar presentes en las composiciones cosméticas en unos contenidos que fluctúan entre 0,01 % y 20 %, de manera preferible entre 0,01 % y 15 %, e incluso de manera más preferible entre 0,1 % y 10 % en peso en relación con el peso total de la composición cosmética.

20 Las composiciones usadas de acuerdo con el invento contienen un medio fisiológicamente aceptable, es decir un medio que es compatible con tejidos cutáneos, tales como la piel y el pericráneo. Este medio fisiológicamente aceptable puede consistir más particularmente en agua y, opcionalmente, en un disolvente orgánico fisiológicamente aceptable escogido, por ejemplo, entre alcoholes inferiores que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, y en particular de 1 a 6 átomos de carbono, tales como etanol, isopropanol, propanol o butanol; polietilen glicoles que tienen de 6 a 80 unidades de óxido de etileno y polioles tales como propilen glicol, isopren glicol, butilen glicol, glicerol y sorbitol.

25 Las composiciones de acuerdo con el invento pueden estar en cualquiera de las formas farmacéuticas convencionalmente usadas para una aplicación por vía tópica, y en particular en la forma de soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas, emulsiones del tipo de aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O) o múltiples (triples: W/O/W o O/W/O), geles acuosos, o dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa por medio de esférulas siendo posible que estas esférulas sean unas nanopartículas poliméricas, tales como nanoesferas o nanocápsulas. o vesículas de lípidos de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas). Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos usuales.

30 Además, las composiciones usadas de acuerdo con el invento pueden ser más o menos fluidas y pueden tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, un ungüento, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma. Ellas se pueden aplicar opcionalmente a la piel en la forma de un aerosol. Ellas pueden estar también en una forma sólida, y por ejemplo en la forma de un bastoncillo.

35 Cuando la composición usada de acuerdo con el invento comprende una fase oleosa, esta última contiene de manera preferible por lo menos un aceite. Ella puede contener también otras sustancias grasas.

Como aceites que se pueden usar en la composición del invento se puede hacer mención, por ejemplo, de:

40 - aceites basados en hidrocarburos de origen animal, tales como perhidroescualeno;  
 - aceites basados en hidrocarburos de origen vegetal, tales como triglicéridos líquidos de ácidos grasos que contienen de 4 a 10 átomos de carbono, tales como los triglicéridos de ácido heptanoico u octanoico, o alternativamente, por ejemplo aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de pepitas de calabaza, aceite de pepitas de uva, aceite de sésamo, aceite de avellana, aceite de albaricoque, aceite de macadamia, aceite de arara (= de palo), aceite de ricino, aceite de aguacate, triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico tales como los vendidos por la compañía Stearineries Dubois o los vendidos bajo los nombres "Miglyol 810", "812" y "818" por la compañía Dynamit Nobel, aceite de yoyoba y manteca de karité;  
 45 - ésteres y éteres sintéticos, en particular de ácidos grasos, por ejemplo aceites de las fórmulas R1COOR2 y R1OR2 en las que **R1** representa un residuo de ácido graso que contiene de 8 a 29 átomos de carbono, y **R2** representa una cadena basada en un hidrocarburo ramificado o no ramificado que comprende de 3 a 30 átomos de carbono, por ejemplo aceite de purcellin, isononanoato de isononilo, miristato de isopropilo, palmitato de 2-etil-hexilo, estearato de 2-octil-dodecilo, erucato de 2-octil-dodecilo, isoestearato de isoestearilo; ésteres hidroxilados, por ejemplo lactato de isoestearilo, hidroxiestearato de octilo, hidroxiestearato de octildodecilo, malato de diisoestearilo, citrato de triisocetilo; heptanoatos, octanoatos o decanoatos de alcoholes grasos; ésteres de polioles, por ejemplo dioctanoato

de propilen glicol, diheptanoato de neopentil glicol y diisononanoato de dietilen glicol; y ésteres de pentaeritritol, por ejemplo tetraisoestearato de pentaeritritilo;

- hidrocarburos lineales o ramificados de origen mineral o sintético, tales como parafinas líquidas volátiles o no volátiles, y derivados de los mismos, vaselina, polidecenos y un poliisobuteno hidrogenado tal como el aceite de parlean;

- alcoholes grasos que contienen de 8 a 26 átomos de carbono, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico y una mezcla de ellos (alcohol cetilestearílico), octildodecanol, 2-butiloctanol, 2-hexildecanol, 2-undecilpentadecanol, alcohol oleílico o alcohol linoleílico;

- aceites fluorados que están parcialmente basados en hidrocarburos y/o basados en siliconas, tales como los que se describen en el documento de patente japonesa JP-A-2-295912;

- aceites de siliconas, tales como polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no volátiles con una cadena de silicona lineal o cíclica, que son líquidos o pastosos a la temperatura ambiente, en particular ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas), tales como ciclohexasiloxano; poli-dimetilsiloxanos que comprenden grupos alquilo, alcoxi o fenilo, que están colgantes o en el extremo de una cadena de silicona, conteniendo estos grupos de 2 a 24 átomos de carbono; fenilsiliconas, tales como fenil trimeticonas, fenil dimeticonas, feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, difenil dimeticonas, difenilmetil-difeniltrisiloxanos o trimetilsiloxi silicatos de 2-feniletilo, y polimetilfenilsiloxanos;

- mezclas de los mismos.

En la lista de aceites que se menciona más arriba, se pretende que el término "aceite basado en un hidrocarburo" signifique cualquier aceite que comprenda predominantemente átomos de carbono y de hidrógeno, y posiblemente grupos de éster, éter, fluoro, ácido carboxílico y/o alcohol.

Las otras sustancias grasas que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, unos ácidos grasos que contienen de 8 a 30 átomos de carbono, tales como ácido estearico, ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico; unas ceras tales como lanolina, cera de abejas, cera carnauba o cera de candelilla, una cera de parafina, una cera de lignito o una cera microcristalina, ceresina o ozoquerita, ceras sintéticas tales como ceras polietilénicas y ceras de Fischer-Tropsch; resinas de siliconas, tales como trifluorometil-alquilo de C1-4 dimeticona y trifluoropropil dimeticona; y elastómeros de siliconas tales como los productos vendidos bajo los nombres "KSG" por la compañía Shin-Etsu, bajo los nombres "Trefil", "BY29" o "EPSX" por la compañía Dow Corning o bajo los nombres "Gransil" por la compañía Grant Industries.

Estas sustancias grasas se pueden escoger de una manera variada por los expertos en la especialidad, de manera tal que se prepare una composición que tenga las deseadas propiedades, por ejemplo en términos de consistencia y textura.

De acuerdo con una forma específica de realización del invento, la composición de acuerdo con el invento es una emulsión del tipo de agua en aceite (W/O) o de aceite en agua (O/W). La proporción de la fase oleosa de la emulsión puede fluctuar entre 5 % y 80 % en peso, y de manera preferible entre 5 % y 50 % en peso con relación al peso total de la composición.

Las emulsiones contienen generalmente por lo menos un agente emulsionante escogido entre emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, usados a solas o como una mezcla, y opcionalmente un agente emulsionante concomitante. Los agentes emulsionantes se escogen de una manera apropiada de acuerdo con el tipo de emulsión que se haya de obtener (W/O o O/W). El agente emulsionante y el agente emulsionante concomitante están presentes generalmente en la composición en una proporción que fluctúa entre 0,3 % y 30 % en peso y de manera preferible entre 0,5 % y 20 % en peso en relación con el peso total de la composición.

Para las emulsiones del tipo W/O, ejemplos de agentes emulsionantes que se pueden mencionar incluyen unos dimeticona copolios tales como la mezcla de ciclometicona y de un dimeticona copoliol vendido bajo el nombre "DC 5225 C" por la compañía Dow Corning, y unos alquilo dimeticona copolios tales como el lauril-meticona copoliol vendido bajo el nombre "Dow Corning 5200 Formulation Aid" por la compañía Dow Corning y el cetil dimeticona copoliol vendido bajo el nombre "Abil EM 90<sup>®</sup>" por la compañía Goldschmidt. Unos agentes tensioactivos para emulsiones del tipo W/O que se pueden usar también incluyen un organopolisiloxano sólido elastomérico reticulado que comprende por lo menos un grupo oxialquilenado, tales como los que se obtienen de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 3, 4 y 8 del documento de patente de los EE.UU. US-A-5.412.004, y de los Ejemplos del documento US-A-5.811.487, en particular el producto citado en el Ejemplo 3 (Ejemplo de síntesis) del documento de patente US-A-5.412.004, y tales como los que se venden bajo la referencia KSG 21 por la compañía Shin Etsu.

Para las emulsiones del tipo O/W, ejemplos de agentes emulsionantes que se pueden mencionar incluyen agentes emulsionantes no iónicos, tales como los ésteres de ácidos grasos oxialquilenados (más particularmente polioxietilenados) de glicerol; ésteres de ácidos grasos oxialquilenados de sorbitán; ésteres de ácidos grasos oxialquilenados (oxietilenados y/u oxipropilenados), alquilo ésteres grasos oxialquilenados (oxietilenados y/u oxipropilenados); ésteres de azúcares por ejemplo estearato de sacarosa; y mezclas de los mismos tales como la mezcla de estearato de glicerilo y de estearato de PEG-40.

De una manera conocida, la composición cosmética o dermatológica del invento puede contener también unos agentes coadyuvantes que son corrientes en el sector cosmético o dermatológico, tales como aceites, ceras, agentes espesantes, polímeros formadores de películas, agentes conservantes, perfumes, materiales de carga y relleno, agentes protectores contra los rayos UV, bactericidas, agentes absorbentes de olores, colorantes, agentes cosméticos activos, extractos vegetales y antioxidantes. Las proporciones de estos diversos agentes coadyuvantes son las que se usan convencionalmente en el sector tomado en consideración, y son por ejemplo de 0,01 a 20 % del peso total de la composición. Dependiendo de su naturaleza, estos agentes coadyuvantes se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden combinar unos con otros, o con otros hidratantes de la piel adicionales, distintos de los compuestos de fórmula (II) que se han descrito más arriba y/o con por lo menos otro agente activo cosmético.

Los adicionales agentes activos cosméticos que se pueden mencionar en particular incluyen unos agentes activos que actúan sobre la función de barrera de la piel, unos agentes activos que favorecen la hidratación de la piel y agentes de descamación. Se entiende que el término "agentes de descamación" significa cualquier compuesto capaz de actuar:

- o bien directamente sobre la descamación favoreciendo una exfoliación, tales como  $\beta$ -hidroxi ácidos, en particular ácido salicílico y derivados del mismo (que incluyen el ácido 5-n-octanoil-salicílico);  $\alpha$ -hidroxi ácidos, tales como ácido glicólico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico o ácido mandélico; urea; ácido gentísico; oligofucosas; ácido cinámico; extracto de *Saphora japonica*; resveratrol;

- o sobre las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de corneodesmosomas, tales como glicosidasas, la enzima quimotriptica del estrato córneo (SCCE) u otras proteasas (tripsina, y similares a tripsina). Se puede hacer mención de agentes quelantes de sales minerales: EDTA; ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminatriacético; compuestos aminosulfónicos, y en particular ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES); derivados de ácido 2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico (procisteína); derivados de alfa-amino ácidos del tipo de glicina (como se describen en el documento EP-0 852 949, y también el glicina diacetato de sodio y metilo vendido por BASF bajo el nombre registrado "TRILON M"); miel; derivados de azúcares tales como O-octanoil-6-D-maltosa y N-acetil-glucosamina.

Entre los agentes activos que actúan sobre la función de barrera de la piel, o que favorecen la hidratación de la piel se puede hacer mención de:

- ya sea de compuestos que actúan sobre la función de barrera con la finalidad de mantener la hidratación del estrato córneo, o de compuestos oclusivos, en particular ceramidas, compuestos basados en esfingoides, lecitinas, glicoesfingolípidos, fosfolípidos, colesterol y derivados de los mismos, fitosteroles (estigmasterol,  $\beta$ -sitosterol, campesterol), ácidos grasos esenciales, 1,2-diacil-glicerol, 4-cromanona, triterpenos pentacíclicos tales como ácido ursólico, vaselina y lanolina;

- o de compuestos que aumentan directamente el contenido de agua del estrato córneo, tales como threalosa y derivados de la misma, ácido hialurónico y derivados del mismo, glicerol, pentanodiol, pidolato de sodio, serina, xilitol, lactato de sodio, acrilato de poliglicerilo, ectoína y derivados de la misma, quitosán, oligosacáridos y polisacáridos; carbonatos cíclicos, ácido N-lauroilpirrolidonacarboxílico, y N- $\alpha$ -benzoil-L-arginina;

- o de compuestos que activan a las glándulas sebáceas tales como derivados esteroidales (incluyendo DHEA) y vitamina D y derivados de los mismos.

La composición puede estar en la forma de un producto para el cuidado no terapéutico o de maquillaje y también en la forma de un bálsamo de labios.

Finalmente, un objeto del invento es un procedimiento de tratamiento cosmético para el cuidado no terapéutico de la piel y/o para el maquillaje de la piel, caracterizado porque comprende la aplicación a la piel de por lo menos una composición cosmética o dermatológica de acuerdo con el presente invento, que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido más arriba, o una mezcla de tales compuestos en todas las proporciones.

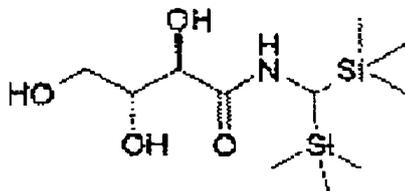
Entre las aplicaciones del tipo del maquillaje que el procedimiento de tratamiento cosmético hace posible considerar, se puede hacer mención en particular de bases de maquillaje, rojos de maquillaje, sombras de ojos, productos correctores ocultadores y maquillajes del cuerpo.

Finalmente, el invento se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II) como se ha definido más arriba, para la preparación de una composición dermatológica destinada a hidratar la piel, y más particularmente para su uso en el tratamiento de la sequedad de la piel o en el tratamiento de una piel seca.

Los Ejemplos siguientes ilustran el invento pero sin limitar el alcance del mismo.

**Ejemplo 1:**

Preparación de (2R, 3R)-N-[bis(trimetilsilil)metil]-2, 3, 4-trihidroxiбутanamida (compuesto 4)



5 Este compuesto se obtiene haciendo reaccionar 354 mg (3 mmol) de D-eritronolactona con 580 mg (1,1 equivalentes; 3,3 mmol) de una amina en 6 ml de acetonitrilo.

El medio de reacción se agita y se sigue la progresión de la reacción mediante una cromatografía de capa fina sobre sílice con visualización usando una solución de permanganato de potasio.

10 Una vez que está completa la reacción, el medio de reacción es diluido en agua o etanol y se le añade a éste una resina Dowex 50WX8 (Aldrich CAS 11119-67-8) con el fin de captar la amina en exceso. La resina se lava con agua y con metanol y el material filtrado se evapora en vacío con el fin de recuperar la amida obtenida en la forma de un aceite incoloro.

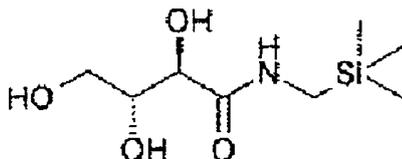
RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO  $d_6$ ): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

Análisis elemental:

Teórico	Teórico con 0,5 moles de agua	Medido
% C % H % N 45 / 9,3 / 4,8	% C % H % N 43,7/9,3/4,6	% C % H % N 43,7/9,3/4,6

15 **Ejemplo 2:**

Preparación de (2R, 3R)-2,3,4-trihidroxi-N-[(trimetilsilil)metil]butanamida (compuesto 5)



Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando trimetilsilil-metil-amina.

La amida obtenida está en la forma de un material sólido de color blanco.

20 RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO  $d_6$ ): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

Análisis elemental:

Teórico	Medido
% C % H % N 43,4 / 8,7 / 6,3	% C % H % N 43,7 / 8,8 / 6,3

**Ejemplo 3:**

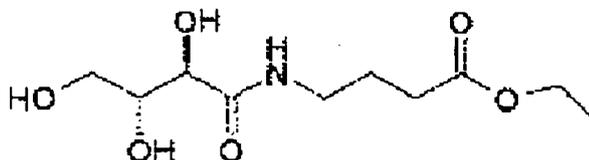
Preparación de (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2, 2, 2-trifluoroetil)butanamida (compuesto 6)

25 Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando trifluoroetilamina.

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro

**Ejemplo 4:**

Preparación de 4-[[[(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-butanoil]amino]butanoato de etilo (compuesto 7)



- 5 Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando gamma-aminobutirato de etilo.

La amida obtenida está en la forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO  $d_6$ ): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

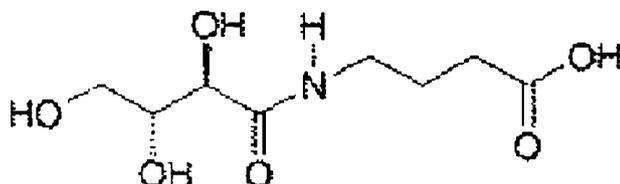
Análisis elemental: presencia de agua y de etanol

Teórico	Teórico con 1 mol de agua y 1 mol de etanol	Medido
% C % H % N % O 48,2 / 7,7 / 5,6 / 38,5	% C % H % N % O 46 / 8,6 / 4,5 / 40,9	% C % H % N % O 46 / 8 / 4,9 / 41,5

10

**Ejemplo 5:**

Preparación de ácido 4-[[[(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-butanoil]amino]butanoico (compuesto 8)



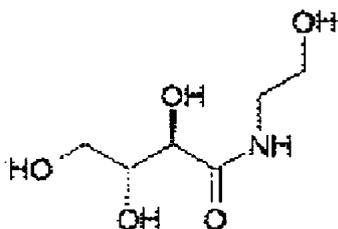
15

Este compuesto se obtiene por una saponificación del compuesto 7 (Ejemplo 4) usando hidróxido de sodio, seguida por una acidificación del carboxilato formado, con ácido clorhídrico.

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 6:**

Preparación de (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2-hidroxi-etil)butanamida (compuesto 9)



20

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando etanolamina

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro.

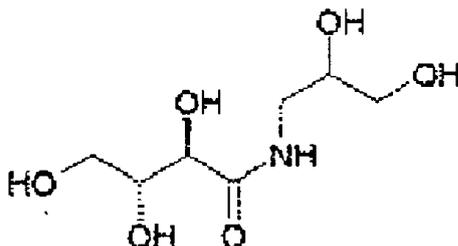
RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO d6): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

Análisis elemental:

Teórico	Teórico con 0,75 moles de agua	Medido
% C % H % N % O	% C % H % N % O	% C % H % N % O
40,2 / 7,3 / 7,8 / 44,6	37,4 / 7,5 / 7,2 / 47,7	37,5 / 7,5 / 7,3 / 47,3

5 **Ejemplo 7:**

Preparación de (2R, 3R)-N-(2, 3-dihidroxiopropil)-2, 3, 4-trihidroxiбутanamida (compuesto 10)



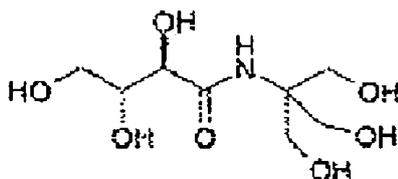
Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 3-amino-1,2-propanodiol y usando una mezcla de acetonitrilo y etanol.

10 La amida obtenida tiene la forma de un aceite incoloro.

RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO d6): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta. Una mezcla de dos diastereoisómeros en una proporción de 50 / 50

**Ejemplo 8:**

Preparación de (2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[2-hidroxi-1, 1-bis(hidroxiometil)etil]butanamida (compuesto 11)



15 Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando trishidroximetilmetanamina y una mezcla de etanol y agua.

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro.

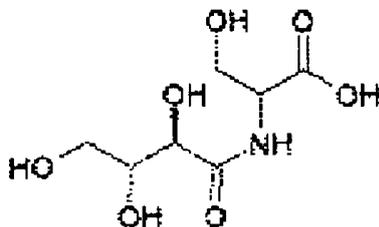
RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO d6): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

20 Análisis elemental:

Teórico	Teórico con 2 moles de agua	Medido
% C % H % N % O	% C % H % N % O	% C % H % N % O
40,2 / 7,2 / 5,9 / 46,8	34,9 / 7,7 / 5,1 / 52,3	35,3 / 7,5 / 5 / 49,7

**Example 9:**

Preparación de ácido 3-hidroxi-2-[[2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3,4-trihidroxi]amino]propanoico (compuesto 12)

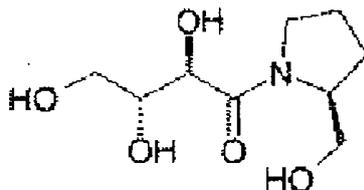


- 5 Este compuesto se obtiene por la acción del DL-éster metílico de serina sobre D-eritronolactona, seguida por una saponificación usando hidróxido de sodio y una acidificación del carboxilato formado, con ácido clorhídrico.

La amida obtenida está en la forma de un sólido de color blanco

**Ejemplo 10:**

Preparación de (2R,3R)-4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxobutano-1,2,3-triol (compuesto 13)



- 10 Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando D-prolinol.

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro.

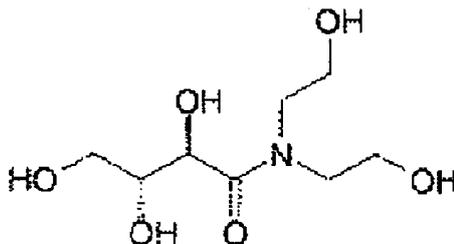
RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DMSO  $d_6$ ): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

Análisis elemental:

Teórico	Teórico con 1,5 moles de agua	Medido
% C % H % N % O	% C % H % N % O	% C % H % N % O
49,3 / 7,8 / 6,4 / 36,5	45 / 8 / 5,8 / 41	44,7 / 8 / 5,8 / 39

**15 Ejemplo 11:**

Preparación de (2R,3R)-2,3,4-trihidroxi-N,N-bis(2-hidroxi-etil)butanamida (compuesto 14)



Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando dietanolamina.

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro.

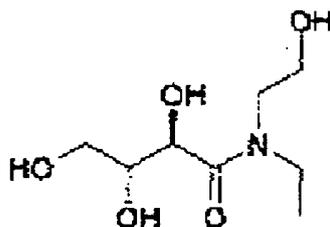
RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DMSO d6): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

Análisis elemental:

Teórico	Teórico con 1 mol de agua	Medido
% C % H % N % O 43 / 7,7 / 6,3 / 43	% C % H % N % O 39,8 / 7,9 / 5,8 / 46,4	% C % H % N % O 38,9 / 7,9 / 5,8 / 46,8

**Ejemplo 12:**

- 5 Preparación de (2R,3R)-N-etil-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2-hidroxi)butanamida (compuesto 15)



Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando N-etil-etanolamina en etanol

La amida obtenida está en la forma de un aceite incoloro.

- 10 RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DMSO d6): Los espectros obtenidos están de acuerdo con la estructura propuesta

**Ejemplo 13: Formulaciones cosméticas**

Ejemplo 13.1: Crema para el cuidado de la piel

Se prepara una composición de crema para el cuidado de la piel que comprende los siguientes ingredientes:

<b>FASE A</b>	
Estearato (y) PEG-100 estearato de glicerilo:	2,00 g
Tartrato de dimiristilo (y) alcohol cetearílico (y) C-12-15 pareth-7 (y) PPG-25 laureth-25:	1,50 g
Ciclohexasiloxano	5,00 g
Alcohol estearílico	1,00 g
<b>FASE B</b>	
Agua:	CS 100 g
Etilendiaminatetrametilen fosfato de pentasodio:	0,05 g
Amonio poliacrildimetiltauramida:	0,40 g
Goma de xantano	0,20 g
<b>FASE C</b>	
(2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-etil-N-(2-hidroxi)butanamida, compuesto 3	5,00 g
Glicerol	1,50 g
Adenosina	0,10 g
Agua	3,0 g

- 15 **Procedimiento**

- la fase B se calienta a aproximadamente 75°C y la amonio poliacrildimetiltauramida se incorpora en ella, la mezcla se agita hasta que se obtenga un gel homogéneo.
- la fase A se calienta a aproximadamente 75°C
- la emulsión se prepara incorporando la fase A en la fase B.

20

- a 40-45°C, se incorpora la fase C y se mantiene la agitación hasta un enfriamiento completo.

Unas cremas para el cuidado de la piel se preparan también de acuerdo con esta fórmula con los compuestos B, D, E, H y K

Ejemplo 13.2: Crema para el cuidado de la piel

5 Se prepara una composición para el cuidado de la piel que comprende los siguientes ingredientes:

- (2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[2-hidroxi-1, 1-bis(hidroximetil)etil]butanamida, compuesto 11 3,0 %
- monoestearato de glicerilo 0,8 %
- alcohol cetílico 2,0 %
- alcohol estearílico 5,0 %
- 10 - un poli(oxietilen) estearato (20 OE) 3,0 %
- ácido acrílico reticulado (CARBOPOL 941) 0,3 %
- triglicéridos caprílicos/cápricos 12,0 %
- agentes conservantes qs (cuanto es suficiente)
- agua qs 100,0 %

15 Se preparan también unas cremas para el cuidado de la piel de acuerdo con esta formulación con los compuestos B, C, F, I y J.

Las formulaciones cosméticas ilustradas aplicadas a la piel muestran un buen efecto hidratante de la piel.

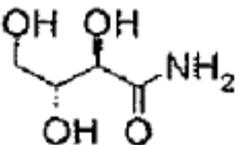
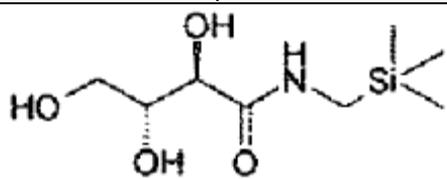
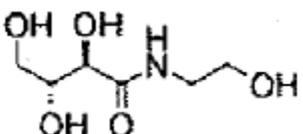
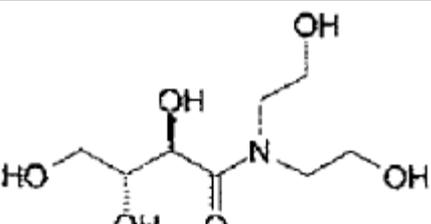
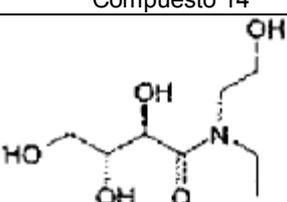
**Ejemplo 14: Evaluación del potencial hidratante**

20 Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el potencial hidratante de los compuestos del invento que se formulan en una solución acuosa al 3 %.

- Medición mecánica dermométrica del efecto plastificante (descrita por J de Rigal, J-L. Leveque, *International Journal of Cosmetic Science*, 1982, 247-260).

25 Los ensayos llevados a cabo se realizaron en las condiciones clásicas sobre un estrato córneo en una cámara con temperatura y humedad controladas (T = 30°C y HR = 75 %). Las mediciones del módulo elástico se realizan con cada muestra de ensayo testigo y luego a las 2 horas y a las 20 horas después de la aplicación del tratamiento. La variación relativa en el módulo hace posible averiguar el efecto plastificante del agente activo sobre el estrato córneo.

Tabla 1: Mediciones dermométricas: Variación relativa en el módulo elástico del estrato córneo a 30°C y una humedad relativa (HR) de 75 %, a las 2 h y 20 h después de una aplicación del agente activo.

Producto	(Media ± desviación típica)	
	2 h	20 h
Productos ensayados al 3 % en agua		
 Compuesto 3	-32 +/- 18 %	-34 +/- 15 %
 Compuesto 5	-34 +/- 15	-31 +/- 18
 Compuesto 9	-26 +/- 14 %	-27 +/- 16 %
 Compuesto 14	-23 +/- 18	-49 +/- 14
 Compuesto 15	-28 +/- 10	-48 +/- 12
Productos testigos en agua		
Agua pura	-5 ± 11 %	-6 ± 12 %
Urea	-72 ± 9 %	-83 ± 7 %
Glicerol	-41 ± 12%	-51 ± 15 %

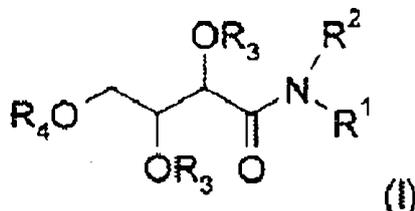
La media y la desviación típica se calcularon en 10 muestras de estrato córneo.

- 5 Los compuestos 3, 5, 9, 14 y 15 tienen un efecto plastificante significativo sobre el estrato córneo, siendo los compuestos 14 y 15 los más efectivos.

Se deduce de este ensayo que los compuestos destinados a usarse de acuerdo con el invento tienen diferentes perfiles "hidratantes" en la plastificación del estrato córneo.

## REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético, como un agente hidratante de la piel, de un compuesto de fórmula (I) :



en la que

- 5 - (i)  $R^1$  y  $R^2$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo lineal saturado de  $C_1-C_6$  o insaturado de  $C_2-C_6$  o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre  $-OR^5$ ,  $-\text{SiMe}_3$ ,  $-\text{CO}_2R^6$  y  $-\text{F}$ ; o
- 10 (ii)  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno (siendo escogido este heterociclo en particular entre pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y ciclohexametilimina (u homopiperidina), y siendo de manera preferible pirrolidona), estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado(s) de ( $C_3-C_4$ ), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;
- 15 representando  $R^5$  un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_3$ ) o ramificado de  $C_3$ , o un grupo alquilo insaturado de ( $C_2-C_3$ );  
representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado de ( $C_3-C_4$ );
- 20 -  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_6$ ), o  $-OR^3$  representa un grupo de fosfato, siendo posible que los dos grupos  $R^3$  formen, en común, un grupo de isopropilideno;
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o  $-OR^4$  representa un grupo de fosfato;

y las sales y los solvatos del mismo.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que:

- 25 - (i)  $R^1$  y  $R^2$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  o ramificado de  $C_3-C_4$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SiMe}_3$ ,  $-\text{CO}_2R^6$  y  $-\text{F}$ ; o
- 30 (ii)  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de pirrolidina, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado de ( $C_3-C_4$ ), opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; de manera preferente, un heterociclo de pirrolidina sustituido con un grupo hidroximetilo;
- representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_4$ ), de manera preferible de ( $C_1-C_2$ );
- 35 -  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;
- $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o  $-OR^4$  representa un grupo de fosfato, de manera preferible,  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno;

y las sales y los solvatos del mismo.

40 3. Uso de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es tal que:

- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  (de manera preferible de  $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido con un grupo escogido entre  $-\text{OH}$  y  $-\text{SiMe}_3$ ;



y un ingrediente cosmético escogido entre aceites, ceras, agentes espesantes, polímeros formadores de películas, agentes conservantes, perfumes, materiales de carga y relleno, agentes protectores contra los rayos UV, bactericidas, agentes absorbentes de olores, colorantes, agentes activos cosméticos, extractos vegetales, agentes antioxidantes y agentes tensioactivos.

5 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es tal que:

- (i)  $R^1$  y  $R^2$  representan un átomo de hidrógeno,  
o
- 10 (ii)  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  o ramificado de  $C_3-C_4$  sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;  
o
- 15 (iii)  $R^1$  y  $R^2$  representan un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  o ramificado de  $C_3-C_4$ , opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;  
o
- 20 (iv)  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de pirrolidina opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal de ( $C_1-C_4$ ) o ramificado de ( $C_3-C_4$ ), opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; de manera preferible, un heterociclo de pirrolidina sustituido con un grupo hidroximetilo;  
representando  $R^6$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de ( $C_1-C_4$ ), de manera preferible de ( $C_1-C_2$ );
- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno;
- 25 -  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato; de manera preferible  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es tal que:

- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  (de manera preferible de  $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido con un grupo escogido entre -OH y -SiMe<sub>3</sub>;
- 30 -  $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  (de manera preferible de  $C_1-C_2$ ) sustituido con un grupo escogido entre -OH y -SiMe<sub>3</sub>;
- $R^3$  y  $R^4$  representan un átomo de hidrógeno.

8. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) se escoge entre:

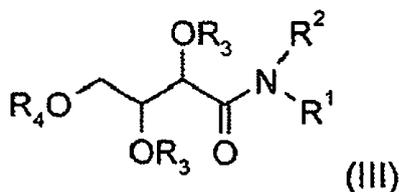
- 35 (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-dimetilbutanamida;
- (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-bis(trimetilsilil)metilbutanamida;
- (2R, 3R)-N-[[bis(trimetilsilil)metil]amino]butanoato de etilo;
- (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[[trimetilsilil]metil]butanamida;
- (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2, 2, 2-trifluoroetil)butanamida;
- 40 4-[[[(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[[amino]butanoato de etilo];
- ácido 4-[[[(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[[amino]butanoico];
- (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2-hidroxietil)butanamida;
- (2R, 3R)-N-(2, 3-dihidroxipropil)-2, 3, 4-trihidroxi-N-bis(trimetilsilil)metilbutanamida;
- 45 (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[[2-hidroxietil]amino]propanoico;
- (2R, 3R)-4-[[[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxobutano-1,2,3-triol];
- (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-bis(2-hidroxietil)butanamida;
- (2R, 3R)-N-etil-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2-hidroxietil)butanamida.

50 9. Procedimiento de tratamiento cosmético para el cuidado no terapéutico de la piel y/o para maquillar la piel, caracterizado porque comprende la aplicación a la piel de por lo menos una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 8.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizado porque es un procedimiento de hidratación de la piel.

55 11. Uso de un compuesto de fórmula (II) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5 hasta 8 para preparar una composición dermatológica destinada a hidratar la piel y más particularmente para el uso en el tratamiento de la sequedad o en el tratamiento de la piel seca.

12. Compuesto de fórmula (III):



en la que

- 5 - (i) **R**<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, y **R**<sup>2</sup> representa un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F, no designando **R**<sup>2</sup> a un grupo -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>;
- 10 o  
(ii) **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> representan un grupo un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>2</sub> o C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que está sin sustituir;
- 15 o  
(iii) **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> representan un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo alquilo ramificado saturado o insaturado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OR<sup>5</sup>, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
- 20 o  
(iv) **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo saturado con 5 a 7 miembros del anillo y que opcionalmente comprende otro heteroátomo escogido entre azufre y oxígeno, estando este heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (de manera preferible 1) grupo(s) alquilo lineal(es) de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado(s) de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos OH;
- representando **R**<sup>5</sup> un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o ramificado de C<sub>3</sub>, o un grupo alquilo insaturado de (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);
- representando **R**<sup>6</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>);
- 25 - **R**<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o -OR<sup>3</sup> representa un grupo de fosfato; siendo posible que los dos grupos **R**<sup>3</sup> formen, en común, un grupo de isopropilideno;
- **R**<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato;

y las sales y los solvatos del mismo.

13. Compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es tal que:

- 30 - (i) **R**<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno y **R**<sup>2</sup> representa un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F; no designando **R**<sup>2</sup> a un grupo -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>;
- 35 o  
(ii) **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> representan un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>2</sub> o C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está sin sustituir;
- 40 o  
(iii) **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> representan un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos entre -OH, -SiMe<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y -F;
- 45 o  
(iv) **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>2</sup> pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo de pirrolidina opcionalmente sustituido con un grupo alquilo lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o ramificado de (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; de manera preferible un heterociclo de pirrolidina sustituido con un grupo hidroximetilo;
- representando **R**<sup>6</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), de manera preferible de (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);
- **R**<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;
- **R**<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o -OR<sup>4</sup> representa un grupo de fosfato; de manera preferible **R**<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

14. Compuesto de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es tal que:

- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  (de manera preferible de  $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido con un grupo escogido entre -OH y -SiMe<sub>3</sub>;
- 5 -  $R^2$  representa un grupo alquilo saturado lineal de  $C_1-C_4$  (de manera preferible de  $C_1-C_2$ ) sustituido con un grupo escogido entre -OH y -SiMe<sub>3</sub>;
- $R^3$  y  $R^4$  representan un átomo de hidrógeno.

15. Compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se escoge entre:

- (2R, 3R)-N-[bis(trimetilsilil)metil]-2, 3, 4-trihidroxibutanamida;
- 10 (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[(trimetilsilil)metil]butanamida;
- (2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2, 2, 2-trifluoroetil)butanamida;
- 4-[[{(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxibutanoil]amino}butanoato de etilo;
- ácido 4-[[{(2R, 3R)-2, 3, 4-trihidroxibutanoil]amino}butanoico;
- 15 (2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-(2-hidroxi-etil)butanamida;
- (2R,3R)-N-(2, 3-dihidroxi-propil)-2, 3, 4-trihidroxibutanamida;
- (2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N-[2-hidroxi-1, 1-bis(hidroximetil)etil]butanamida;
- ácido 3-hidroxi-2-[[{(2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxibutanoil]amino}propanoico;
- (2R,3R)-4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-4-oxobutano-1, 2, 3-triol;
- 20 (2R,3R)-2, 3, 4-trihidroxi-N,N-bis(2-hidroxi-etil)butanamida;
- (2R,3R)-N-etil-2, 3, 4-t

rihidroxi-N-(2-hidroxi-etil)butanamida.