

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 192**

51 Int. Cl.:

**C07H 7/02** (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 8/60** (2006.01) **A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**C07D 309/10** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 233/56** (2006.01)

**C07D 209/10** (2006.01)

**A61K 31/351** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2009 E 09801479 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2373670**

54 Título: **Nuevos compuestos C-xilosidos aminados y utilización en cosmética**

30 Prioridad:

**03.12.2008 FR 0858216**  
**10.12.2008 US 121274 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.07.2014**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**  
**14, rue Royale**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DALKO, MARIA y**  
**CAVEZZA, ALEXANDRE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 477 192 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

Nuevos compuestos C-xilosidos aminados y utilización en cosmética

La presente invención se refiere a nuevos derivados C-xilosidos aminados, las composiciones que los contienen, en particular cosméticas, así como a su utilización para luchar contra el envejecimiento cutáneo.

- 5 Las mujeres y los hombres tienen tendencia actualmente a querer parecer jóvenes el mayor tiempo posible y buscan, por lo tanto, atenuar las marcas del envejecimiento de la piel, que se traducen en particular en arrugas y patas de gallo. A este respecto, la publicidad y la moda hacen mención a unos productos destinados a conservar el mayor tiempo posible una piel radiante y sin arrugas, signos de una piel joven, más aún cuando el aspecto físico actúa sobre el psiquismo y/o sobre la moral.
- 10 Hasta ahora, las arrugas y patas de gallo se trataban con la ayuda de productos cosméticos que contienen principios activos que actúan sobre la piel, por ejemplo mejorando su renovación celular o también favoreciendo la síntesis, o previniendo la degradación de las fibras elásticas que componen el tejido cutáneo.
- Se sabe que la piel humana está constituida de dos tejidos, uno superficial, la epidermis, y otro profundo, la dermis.
- 15 La epidermis humana natural está compuesta principalmente de tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye, debido a sus funciones propias, al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel, en particular el papel de protección del organismo de las agresiones externas (clima, rayos ultravioletas, tabaco, etc.), denominada "función barrera".
- 20 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es también su elemento nutricional. Está principalmente constituida por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta mayoritariamente de colágeno, de elastina y de una sustancia, denominada sustancia fundamental. Estos componentes son sintetizados por los fibroblastos. Se encuentran también en ella los leucocitos, los mastocitos o también los macrófagos tisulares. Finalmente, la dermis está atravesada por vasos sanguíneos y fibras nerviosas.
- 25 La matriz extracelular de la dermis está compuesta de proteínas que pertenecen a varias grandes familias: los colágenos, las glicoproteínas matriciales distintas de los colágenos (fibronectina, laminina), la elastina y los proteoglicanos. Se encuentran también en la matriz extracelular de la dermis unos glicosaminoglicanos en forma libre (es decir no unidos a una proteína).
- Se establece ahora que existen unas interacciones específicas entre estas diferentes clases de proteínas para dar lugar a un tejido funcional.
- 30 Existe también en la epidermis un espacio extracelular (micromatriz). Este espacio desempeña un papel funcional extremadamente importante en la renovación y/o el mantenimiento del tejido celular.
- Los proteoglicanos son unas macromoléculas complejas constituidas de un tronco proteico central ramificado, o red de proteínas, a las que están unidas numerosas cadenas laterales poliosídicas denominadas glicosaminoglicanos.
- 35 A continuación en la presente solicitud, se designarán los proteoglicanos por la abreviatura PG y los glicosaminoglicanos por la abreviatura GAG.
- Los GAG se han designado durante mucho tiempo bajo el término de mucopolisacáridos ácidos debido a su fuerte capacidad de retención de agua, a su naturaleza glucídica y a su carácter ácido, que proviene de sus múltiples cargas negativas.
- 40 Así, la polaridad de los GAG los hace participar implícitamente en ciertas funciones biológicas, como la hidratación de los tejidos, la fijación de los cationes o el papel de barrera de filtración iónica.
- Los PG y los GAG son sintetizados por diferentes células a nivel de la dermis y de la epidermis: fibroblastos, queratinocitos y melanocitos.
- 45 Los fibroblastos sintetizan mayoritariamente unos colágenos, unas glicoproteínas matriciales distintas de los colágenos (fibronectina, laminina), unos GAG, unos proteoglicanos y la elastina. Los queratinocitos sintetizan mayoritariamente unos GAG sulfatados y el ácido hialurónico, mientras que los melanocitos no producen aparentemente ningún ácido hialurónico.
- 50 Durante su incorporación en un PG, los GAG están en forma de cadenas lineales compuestas de la repetición de un diholósido de base que contiene siempre una hexosamina (glucosamina o galactosamina) y otra osa (ácido glucurónico, ácido idurónico o galactosa). La glucosamina es o bien N-sulfatada, o bien N-acetilada. Sin embargo, la galactosamina es siempre N-acetilada. Además, puede haber unos grupos sulfatos O-enlazados sobre la hexosamina, el ácido urónico y la galactosa.

El fuerte carácter aniónico de los GAG se explica por la presencia de grupos carboxilatos dentro de los ácidos hexurónicos (ácido glucurónico y ácido idurónico) y de grupos sulfato O- y N-enlazados.

5 Los principales GAG son el ácido hialurónico o hialuronano (HA), el heparano sulfato (HS), la heparina (HP), la condroitina, el condroitín sulfato (CS), el condroitín 4-sulfato o condroitín sulfato A (CSA), el condroitín 6-sulfato o condroitín sulfato C (CSC), el dermatán sulfato o condroitín sulfato B (CSB) y el queratán sulfato (KS) que difiere de los demás glicosaminoglicanos por la presencia de galactosa en lugar del ácido urónico.

Los proteoglicanos (PG) se forman por el anclaje de varias cadenas de GAG sobre una cadena polipeptídica (denominada proteína portadora o proteína "core").

10 Los GAG pueden también existir en la matriz extracelular en forma libre, es decir no enlazada a una proteína matricial: este es, en particular, el caso del ácido hialurónico.

Durante la síntesis de los PG, los GAG son polimerizados a partir de estas estructuras de anclaje.

15 La síntesis de los GAG necesita la acción coordinada y concertada de enzimas muy específicas (transferasas, epimerasas, sulfotransferasas) adyacentes en la membrana del retículo endoplásmico y del aparato de golgi. Después, una multitud de reacciones bioquímicas (N-desacetilación, N- y O-sulfataciones, epimerización) modifican las dos osas constitutivas de la unidad de base, y eso de manera heterógena a lo largo de la cadena. De una cadena de heparán sulfato a la otra por ejemplo, la relación ácido glucurónico/ácido idurónico, la naturaleza, el número y la posición de las O-sulfataciones, así como la relación N-sulfato/O-sulfato pueden variar, lo que ofrece, potencialmente, una inmensa diversidad estructural.

20 De manera general, los papeles biológicos de los PG están muy diversificados, yendo de una función pasiva de soporte mecánico (por ejemplo serglicinas), o de un papel de barrera iónica de filtración molecular (por ejemplo perlecano y bamacano de la membrana basal glomerular), hasta unos efectos más específicos en la adhesión, la extensión, la proliferación, la diferenciación celular o la morfogénesis, o hasta unos efectos muy específicos de interacciones PG-proteína, tales como la función de receptor del betaglicano o la interacción de la decorina con el colágeno. Desempeñan también un papel fundamental en la liberación controlada de diferentes factores de crecimiento.

25 Uno de los papeles del tejido conjuntivo dérmico es proteger al organismo contra las agresiones externas, formando al mismo tiempo una interfaz informativa.

Para ello, la dermis posee una fuerte resistencia mecánica conservando, no obstante, una gran flexibilidad.

30 Su resistencia está asegurada por la red densa de las fibras de colágeno, pero son los PG y el ácido hialurónico, asegurando la hidratación, la distribución y la flexibilidad de las fibras, que marcan la diferencia entre la piel y, por ejemplo, el cuero.

Los PG constituyen del 0,5 al 2% del peso seco de la dermis, representando el colágeno él solo hasta el 80%.

La concentración y la distribución en la piel humana de los GAG y de los PG varían con la edad.

35 El ácido hialurónico o hialuronano (HA) es el principal GAG de la dermis, conteniendo esta última la mitad de HA del organismo.

La síntesis de HA se efectúa en particular por los fibroblastos, cerca de la cara interna de la membrana plásmica. Se efectúa de manera continua. Este polisacárido gigantesco (varios millones de daltons) posee una viscosidad intrínseca muy elevada, asegurando la hidratación y el ensamblaje de los diferentes elementos del tejido conjuntivo mediante formación de complejos supramoleculares.

40 El dermatán sulfato (DS), inicialmente aislado de la dermis, es asimismo muy abundante en la piel. Constituye del 40 al 50% de los GAG dérmicos.

Paralelamente a los mecanismos que contribuyen a la elaboración de estas matrices extracelulares especializadas, existen unos procesos de remodelación continuos cuya regulación depende de la balanza entre síntesis y degradación de los elementos proteicos de la matriz.

45 Son ahora descritas varias familias de proteasas matriciales, así como los factores que intervienen en su activación-inactivación.

Durante el envejecimiento cronológico y/o fotoinducido, la dermis y la epidermis sufren numerosas modificaciones y degradaciones que se traducen, con la edad, en una flacidez y una pérdida de flexibilidad cutánea.

50 Entre los elementos degradados (en particular colágeno y elastina), los PG y los GAG son también alterados. En efecto, durante el envejecimiento, los fibroblastos y los queratinocitos producen cada vez menos PG y GAG, y su síntesis es imperfecta. Eso lleva a una desorganización importante: el depósito de GAG sobre el esqueleto proteico

que forma el PG es anormal, lo que tiene como consecuencia una menor avidez para el agua de estos PG y por lo tanto una disminución de la hidratación y de la tonicidad de los tejidos.

Restaurar una producción normal de PG y de GAG por los fibroblastos y los queratinocitos contribuye, en parte, a compensar la pérdida de hidratación cutánea.

- 5 La degradación de estas matrices contribuye, por lo tanto, al fenómeno de desecación y de pérdida de flexibilidad de la piel.

Se entiende, por lo tanto, la importancia de poder disponer de productos cuyos efectos pretenden mantener el porcentaje de PG y de GAG en la piel, y mantener en ella así, entre otros, una buena hidratación y una buena flexibilidad.

- 10 Se conoce, por el documento WO 02/051828, utilizar unos compuestos C-glicósidos para aumentar la síntesis de los glicosaminoglicanos por los fibroblastos y/o los queratinocitos.

La solicitante ha descubierto, de manera sorprendente e inesperada, que otros derivados C-glicósidos aminados son capaces de mejorar la síntesis de los glicosaminoglicanos sulfatados, como el condroitín sulfato y el dermatán sulfato.

- 15 Su eficacia es mejor que la de los compuestos C-glicósidos ya conocidos. Son más eficaces para mejorar la renovación epidérmica y la firmeza de la piel, y para luchar más eficazmente contra los signos del envejecimiento cutáneo. Tienen también un efecto beneficioso sobre la estructura de la unión dermo-epidérmica, en particular sobre la cohesión entre dermis y epidermis.

- 20 Estos nuevos compuestos encuentran por lo tanto una aplicación particular en las composiciones cosméticas o dermatológicas, destinadas a prevenir y/o tratar cosméticamente el envejecimiento cutáneo; en particular prevenir y/o tratar, en particular por vía tópica, los signos cutáneos del envejecimiento, y muy particularmente los signos cutáneos relacionados con una piel arrugada, una piel que presenta una alteración de sus propiedades viscoelásticas o biomecánicas, una piel que presenta una alteración en la cohesión de sus tejidos, una piel adelgazada y/o una piel que presente una alteración de su aspecto de superficie.

- 25 Las composiciones según la invención pueden permitir más particularmente mantener y/o restaurar las propiedades de extensibilidad, de tonicidad, de firmeza, de flexibilidad, de densidad y/o de elasticidad de la piel.

Por "propiedades biomecánicas de la piel" se entienden aquí las propiedades de extensibilidad, de tonicidad, de firmeza, de flexibilidad y/o de elasticidad de la piel.

- 30 Por "signos cutáneos del envejecimiento", se entienden aquí cualquier modificación del aspecto exterior de la piel debido al envejecimiento, ya sea cronobiológico y/o extrínseco, en particular fotoinducido u hormonal; entre estos signos, se pueden distinguir:

- la piel arrugada, que se traduce en particular por la aparición de arrugas y/o patas de gallo,

- 35 - la piel que presenta una alteración de sus propiedades viscoelásticas o biomecánicas, o la piel que presenta una falta de elasticidad y/o de extensibilidad y/o de firmeza y/o de flexibilidad y/o de tonicidad, que se traduce en particular por una piel marchita, blanda, flácida o caída,

- la piel que presenta una alteración de la cohesión de sus tejidos;

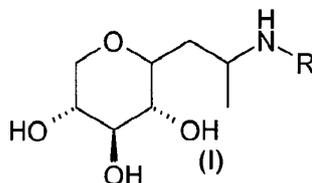
- la piel adelgazada,

- la piel que presenta una alteración de su aspecto de superficie, que se traduce en particular por una alteración de la textura de la piel, por ejemplo una rugosidad.

- 40 La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto nuevos compuestos C-glicósidos aminados de fórmula (I), tal como se define a continuación.

La invención se refiere asimismo a una composición cosmética o dermatológica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos tal compuesto.

Los compuestos según la invención responden por lo tanto a la fórmula (I) siguiente:

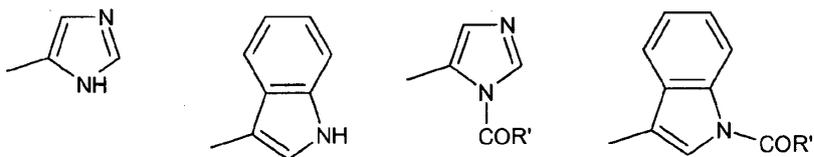


en la que R representa:

- un radical alquilo lineal de  $C_2-C_{18}$ , o
- un radical alquilo cíclico de  $C_3-C_{18}$ , o
- un radical alquilo ramificado de  $C_3-C_{10}$ , o

5 - un radical  $-CHR_1-COOR_2$  en el que:

$R_1$  representa H o un radical alquilo lineal de  $C_1-C_6$ , cíclico de  $C_3-C_6$  o ramificado de  $C_3-C_6$ , pudiendo estar dicho radical eventualmente (i) sustituido con al menos un grupo seleccionado entre  $=NH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-NR'_2$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-OR'$ ,  $-SH$ ,  $-SR'$ ,  $COOR'$ , fenilo, fenilo sustituido con  $OH$  u  $OR'$ ,



10 y/o (ii) interrumpido por un grupo  $-NH-$ ,  $-N(COR')$ - o  $-S-$ ;

con  $R'$  designando un radical alquilo lineal de  $C_1-C_6$ , cíclico de  $C_3-C_6$ , o ramificado de  $C_3-C_6$ ;

$R_2$  representa un radical alquilo lineal de  $C_1-C_6$ , cíclico de  $C_3-C_6$  o ramificado de  $C_3-C_6$ ;

así como sus sales, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

15 El término alquilo, en el ámbito de la presente invención, significa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada. Entre los grupos alquilo convenientes para la aplicación de la invención, se pueden citar en particular los grupos metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Preferentemente, R representa:

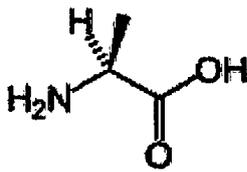
- un radical alquilo lineal de  $C_2-C_{16}$ , o
- 20 - un radical  $-CHR_1-COOR_2$  en el que  $R_1$  representa un radical alquilo lineal de  $C_1-C_4$  o ramificado de  $C_3-C_4$ , eventualmente sustituido con un grupo  $-OH$ ,  $COOR'$ , fenilo, fenilo sustituido con  $OH$ , representando  $R'$  un radical alquilo lineal de  $C_1-C_4$ , en particular metilo o etilo, o un radical ramificado de  $C_3-C_4$ ;

$R_2$  representa un radical alquilo lineal de  $C_1-C_4$ , en particular metilo o etilo, o un radical ramificado de  $C_3-C_4$ .

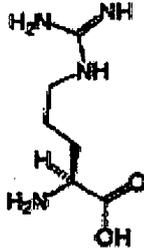
Preferiblemente, R representa:

- 25 - un radical alquilo lineal de  $C_2-C_{16}$ , o
- un radical  $-CHR_1-COOR_2$  en el que  $R_1$  representa un radical alquilo lineal de  $C_1-C_2$  o ramificado de  $C_3-C_4$ , eventualmente sustituido con un grupo  $-OH$ , un radical -bencilo, un radical hidroxibencilo (en particular para hidroxibencilo), un radical  $-CH_2-COOR'$ , representando  $R'$  un radical alquilo lineal de  $C_1-C_4$ , en particular etilo.

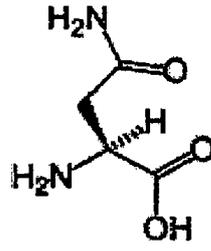
30 En otro modo preferido de realización, cuando R representa un radical  $-CHR_1-COOR_2$ ,  $R_1$  representa el resto  $R'_1$  de un aminoácido de fórmula  $NH_2-CHR'_1-COOH$ , en particular de un aminoácido seleccionado entre:



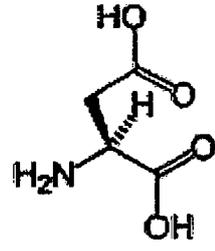
L-alanina



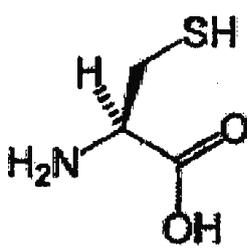
L-arginina



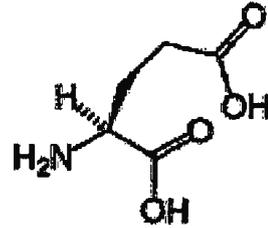
L-asparagina



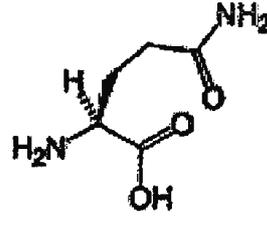
ácido L-aspártico



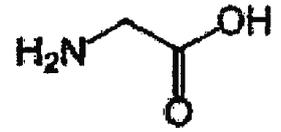
L-cisteína



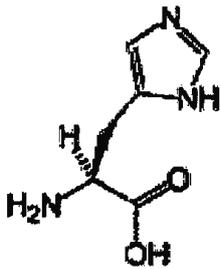
ácido L-glutámico



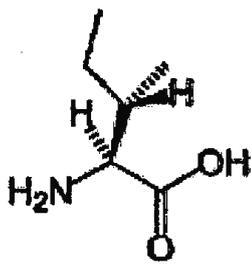
L-glutamina



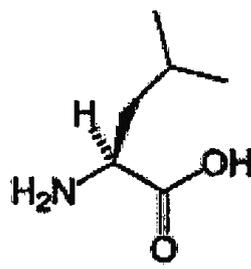
Glicina



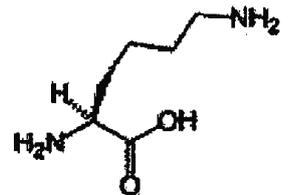
L-histidina



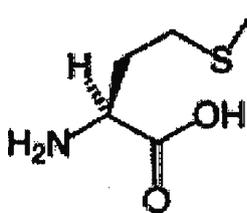
L-isoleucina



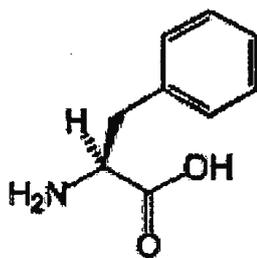
L-leucina



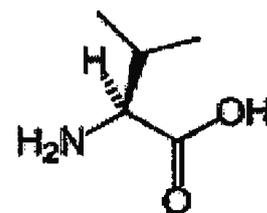
L-lisina



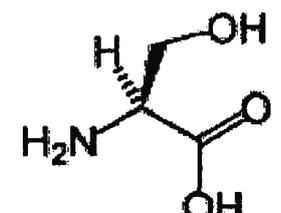
L-metionina



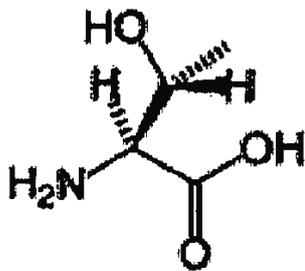
L-fenilalanina



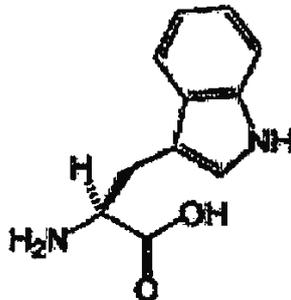
L-valina



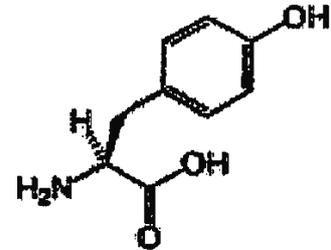
L-serina



L-treonina



L-triptofano



L-tirosina

5

Más particularmente, el aminoácido puede ser la fenilalanina (por lo tanto R<sub>1</sub> puede representar -CH<sub>2</sub>-fenilo), la treonina, la valina, el ácido aspártico, la tirosina.

Se utilizan preferentemente para los compuestos de fórmula (I) aquellos que tienen los significados descritos a continuación:

Según un primer modo de realización de la invención, R designa un radical alquilo lineal de C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>.

5 Según un segundo modo de realización de la invención, R designa un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub> en el que R<sub>1</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular etilo.

Según un tercer modo de realización de la invención, R designa un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub>, en el que R<sub>1</sub> representa un radical alquilo ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular etilo.

Según un cuarto modo de realización según la invención, R designa un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub>, en el que R<sub>1</sub> representa un radical bencilo y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular etilo.

10 Según un quinto modo de realización según la invención, R designa un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub> en el que R<sub>1</sub> representa un radical bencilo y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular etilo.

Se pueden citar en particular los compuestos siguientes:

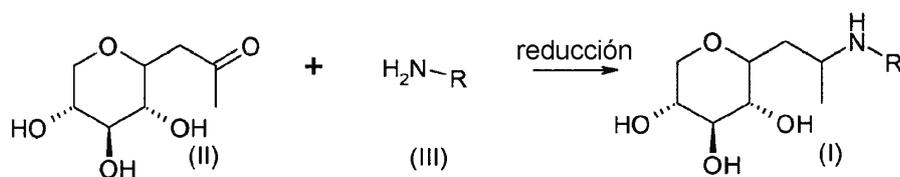
| Ej. | R                                   | R1                                  | R2                             | Nombre   |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|
| 1   | CHR <sub>1</sub> -COOR <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> OH                 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-hidroxi-propanoico, en particular su clorhidrato         |
| 2   | CHR <sub>1</sub> -COOR <sub>2</sub> | isopropilo                          | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-metil-butanoico, en particular su clorhidrato            |
| 3   | CHR <sub>1</sub> -COOR <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | éster dietílico del diácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-1,4-butanoico, en particular su clorhidrato            |
| 4   | CHR <sub>1</sub> -COOR <sub>2</sub> | -CH(OH)Me                           | -CH <sub>3</sub>               | Éster metílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-hidroxi-butanoico, en particular su clorhidrato         |
| 5   | CHR <sub>1</sub> -COOR <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> Ph                 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-fenil-propanoico, en particular su clorhidrato           |
| 6   | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>     | -                                   | -                              | 1-[2-(dodecilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida)  |
| 7   | CHR <sub>1</sub> -COOR <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> (4-OH-Ph)          | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico, en particular su clorhidrato |
| 8   | C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>     | -                                   | -                              | 1-[2-(hexadecilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida)  |
| 9   | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>      | -                                   | -                              | 1-[2-(octilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida)  |
| 10  | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>      |                                     |                                | 1-[2-(hexilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida)  |
| 11  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>       |                                     |                                | 1-[2-(propilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida)   |

15 Los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente pueden también presentarse en forma de sales, de solvatos o de isómeros ópticos.

Como sales de los compuestos de fórmula (I), se pueden citar las sales de ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido fosfórico, el ácido bórico; así como las sales de ácidos orgánicos, tales como el ácido propiónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido glicólico, el ácido cítrico y el ácido tártrico.

20 Los solvatos aceptables de los compuestos descritos en la presente invención comprenden unos solvatos convencionales tales como los formados durante la última etapa de preparación de dichos compuestos debido a la presencia de disolventes. A título de ejemplo, se pueden citar los solvatos que se deben a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados, como el etanol o el isopropanol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados según el esquema I siguiente:



por reacción de la C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona (II) (compuesto descrito en el ejemplo 1 de la solicitud WO 02/051828) con una amina R-NH<sub>2</sub> (III) en la que R designa un radical tal como el definido anteriormente en los compuestos de fórmula (I), en particular a una temperatura comprendida entre 15 y 60°C, preferentemente a 25°C, en un disolvente polar tal como el etanol; el isopropanol, el metanol, en presencia de cianoborohidruro de sodio, preferentemente en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo el ácido acético) o mineral (por ejemplo el ácido clorhídrico), y un desecante como el sulfato de magnesio, el sulfato de sodio, o un tamiz molecular 4A, durante 1 a 10 horas.

El cianoborohidruro de sodio puede ser sustituido por paladio sobre carbono seguido de una etapa de hidrogenación en presencia de hidrógeno bajo presión.

El medio de reacción se filtra y después se concentra bajo presión reducida y se purifica por ejemplo sobre gel de sílice, a fin de obtener el producto deseado.

La presente invención se refiere también a una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (I) tal como el descrito antes. La composición es en particular una composición cosmética o dermatológica.

El compuesto de fórmula (I) puede estar presente en las composiciones cosméticas o dermatológicas, en una cantidad que puede estar comprendida entre el 0,01 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 5% en peso, particularmente entre el 0,5 y el 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición comprende además un medio fisiológicamente aceptable, que será preferiblemente un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable, en particular dermatológicamente aceptable, es decir sin olor, color o aspecto desagradable, y que no genera picores, tirantez o enrojecimiento inaceptables para el usuario. En particular, la composición está adaptada para una aplicación tópica sobre la piel.

Por medio fisiológicamente aceptable, se comprende un medio compatible con las materias queratínicas de seres humanos como la piel del cuerpo o de la cara, los labios, las mucosas, las pestañas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

La composición según la invención puede entonces comprender todos los adyuvantes cosméticos habitualmente utilizados en el campo de aplicación considerado.

Se pueden citar en particular el agua; los disolventes orgánicos, en particular los alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los ésteres de ácido carboxílico de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; los aceites hidrocarbonados, los aceites siliconados, los aceites fluorados, las ceras, los pigmentos, las cargas, los colorantes, los tensioactivos, los emulsionantes, los principios activos cosméticos o dermatológicos, los filtros UV, los polímeros filmógenos, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los espesantes, los conservantes, los perfumes, los bactericidas, los absorbedores de olor, los antioxidantes.

Estos eventuales adyuvantes pueden estar presentes en la composición a razón del 0,001 al 80%, en particular del 0,1 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa o en la fase acuosa de la composición, o en unas vesículas lipídicas. En cualquier caso, estos adyuvantes, así como sus proporciones, se seleccionaran por el experto en la materia de tal manera que las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

Como aceites utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites de origen vegetal (aceite de aguacate, aceite de soja), los aceites de origen animal (lanolina), los aceites de síntesis (perhidroescualeno), los aceites siliconados (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropolíéters). Se pueden utilizar asimismo como materias grasas unos alcoholes grasos (alcohol cetílico), unos ácidos grasos, unas ceras (cera de carnauba, ozoquerita).

Como gelificantes o espesantes hidrófilos, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos, las gomas naturales y las arcillas; como gelificantes o espesantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos, y la sílice hidrófoba.

Como principios activos, será ventajoso introducir en la composición utilizada según la invención al menos un compuesto seleccionado entre: los agentes descamantes; los agentes hidratantes; los agentes despigmentantes o

propigmentantes; los agentes anti-glicación; los inhibidores de NO-sintasa; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o de los queratinocitos o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; los agentes miorelajantes y/o los agentes dermo-descontracturantes; los agentes tensores; los agentes antipolución y/o antirradicalarios; los agentes que actúan sobre la microcirculación; los agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y sus mezclas.

Unos ejemplos de tales compuestos adicionales son: el retinol y sus derivados, tales como el palmitato de retinilo; el ácido ascórbico y sus derivados tales como el ascorbilfosfato de magnesio y el glucósido de ascorbilo; el tocoferol y sus derivados, tales como el acetato de tocoferilo; el ácido nicotínico y sus precursores, tales como la nicotinamida; la ubiquinona; el glutatión y sus precursores, tales como el ácido L-2-oxotiazolidin-4-carboxílico; los extractos de plantas y en particular las proteínas vegetales y sus hidrolizados, así como las fitohormonas; los extractos marinos tales como los extractos de algas; los extractos bacterianos; las sapogeninas tales como la diosgenina y los extractos de Wild Yam que lo contienen; las ceramidas; los hidroxiácidos tales como el ácido salicílico y el ácido n-octanoil-5-salicílico; el resveratrol; los oligopéptidos y pseudopéptidos y sus derivados acilados; las sales de manganeso y de magnesio, en particular los gluconatos; y sus mezclas.

Como se indicó anteriormente, la composición según la invención puede también contener unos filtros UV o unos agentes fotoprotectores activos en UVA y/o UVB, en forma de compuestos orgánicos o inorgánicos, estando estos últimos eventualmente recubiertos para hacerlos hidrófobos.

Los agentes fotoprotectores orgánicos se pueden seleccionar por ejemplo entre: los antranilatos, en particular el antranilato de mentilo; las benzofenonas, en particular la benzofenona-1, la benzofenona-3, la benzofenona-5, la benzofenona-6, la benzofenona-8, la benzofenona-9, la benzofenona-12, y preferiblemente la benzofenona-3 (Oxibenzona), o la benzofenona-4 (Uvinul MS40 de BASF); los benciliden-alcanforos, en particular el 3-benciliden-alcanfor, el ácido bencilidenalcanfor-sulfónico, el benzalconio-metosulfato de alcanfor, el poliacrilamidometilbencilidenalcanfor, el ácido tereftalilideno di-alcanfor sulfónico, y preferiblemente el 4-metilbencilidenalcanfor (Eusolex 6300 de Merck); los bencimidazoles, en particular el bencimidazilato (Neo Heliopan AP de Haarmann y Reimer), o el ácido fenilbencimidazol sulfónico (Eusolex 232 de Merck); los benzotriazoles, en particular el drometrizol-trisiloxano, o el bisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol de metileno (Tinosorb M de Ciba); los cinamatos, en particular el cinoxato, el DEA metoxicinamato, el metilcinamato de diisopropilo, el gliceril-etilhexanoato de dimetoxicinamato, el metoxicinamato de isopropilo, el cinamato de isoamilo, y preferiblemente el etocrileno (Uvinul N35 de BASF), el octilmetoxicinamato (Parsol MCX de Hoffmann La Roche), o el octocrileno (Uvinul 539 de BASF); los dibenzoilmetanos, en particular el metoxidibenzoilmetano de butilo (Parsol 1789); las imidazolinas, en particular la etilhexil dimetoxibencilideno dioximidazolina; los PABA, en particular el etil Dihidroxiopropil PABA, el etilhexildimetil PABA, el gliceril PABA, el PABA, el PEG-25 PABA, y preferiblemente la dietilhexilbutamido-triazona (Uvasorb HEB de 3V Sigma), la etilhexiltriazona (Uvinul T150 de BASF), o el etil PABA (benzocaína); los salicilatos, en particular el salicilato de dipropilenglicol, el salicilato de etilhexilo, el homosalato, o el TEA salicilato; las triazinas, en particular la anisotriazina (Tinosorb S de Ciba); el drometrizol trisiloxano.

Los agentes fotoprotectores inorgánicos están preferentemente constituidos de óxido de zinc y/o de dióxido de titanio, preferentemente de tamaño nanométrico, eventualmente recubiertos de alúmina y/o de ácido esteárico.

Esta composición puede presentarse en cualquier forma galénica normalmente utilizada en el campo cosmético o dermatológico, y en particular en forma de una solución acuosa o hidroalcohólica, eventualmente gelificada, de una dispersión de tipo loción eventualmente bifásica, de una emulsión obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), o de una emulsión triple (E/H/E o H/E/H) o de una dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico; de gel acuoso u oleoso. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales. Se prefieren utilizar según esta invención una composición en forma de una emulsión, en particular de aceite-en-agua.

La composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de un gel o de una espuma. Eventualmente, puede aplicarse en forma de aerosol. Puede también presentarse en forma sólida, en particular en forma de barra.

Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80% en peso, preferentemente del 8 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes en una proporción que va del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención puede constituir una composición de cuidado de la piel, y en particular una crema de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado para la cara, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base de maquillaje, crema anti-solares); una leche desmaquillante, una leche corporal de protección o de tratamiento, una leche anti-solar; una loción, gel o espuma para el cuidado de la piel, como una loción de limpieza.

La composición según la invención es ventajosamente una composición anti-edad, en particular de tratamiento, destinada a tratar y/o luchar contra, cosméticamente, los signos exteriores del envejecimiento cutáneo; la composición es más particularmente una composición de cuidado de las pieles maduras.

La composición puede también ser una composición de maquillaje, en particular una base de maquillaje.

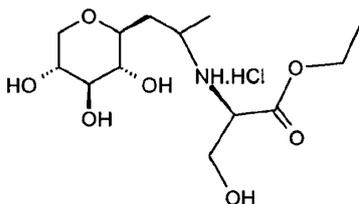
5 La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética tal como se ha definido anteriormente. Este procedimiento encuentra una aplicación ventajosa en el tratamiento de la piel, en particular de la piel madura y/o de la piel arrugada, en particular de la cara, particularmente de la frente, del cuello y/o de las manos.

10 La invención se refiere también a la utilización de una composición cosmética tal como la definida antes o de un compuesto de fórmula (I) tal como el descrito anteriormente, para prevenir y/o tratar cosméticamente los signos cutáneos del envejecimiento, en particular los signos cutáneos seleccionados entre la piel arrugada, la piel que presenta una alteración de sus propiedades viscoelásticas o biomecánicas, la piel que presenta una alteración en la cohesión de sus tejidos, la piel adelgazada, y la piel que presenta una alteración de su aspecto de superficie.

15 La invención se refiere también a la utilización cosmética de una composición tal como se ha definido antes o de un compuesto de fórmula (I) tal como el descrito anteriormente, para mejorar la firmeza de la piel y/o para mejorar la estructura de la unión dermo-epidérmica y/o para reforzar la cohesión entre la dermis y la epidermis.

La invención se ilustra más en detalle mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplo 1: Síntesis del clorhidrato del éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-hidroxi-propanoico



20

Este compuesto comprende un grupo R que es el resto de un residuo de serina.

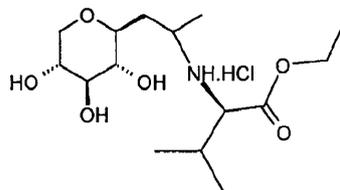
25 En 20 ml de etanol, se hacen reaccionar 2 g (11,8 mmoles, 1 eq.) de clorhidrato del éster etílico de la serina con 2,98 g (15,7 mmoles, 1,33 eq.) de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,99 g de NaBH<sub>3</sub>CN (15,7 mmoles, 1,33 eq.), 0,7 ml de ácido acético (11,8 mmoles, 1 eq.) y 2 espátulas de sulfato de sodio durante 12 horas a temperatura ambiente (25°C).

Al final de la reacción, se filtra el medio de reacción, se concentra a vacío y después se purifica sobre gel de sílice (diclorometano/metanol)

Se obtienen 300 mg de producto (rendimiento del 23%) en forma de un polvo blanco.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

30 Ejemplo 2: Síntesis de clorhidrato del éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-metil-butanoico



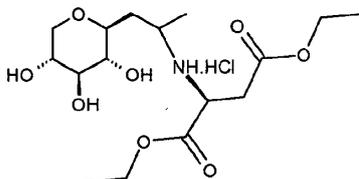
Este compuesto comprende un grupo R que es el resto de un residuo de valina.

35 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 2 g de clorhidrato del éster etílico de valina, 2,79 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,917 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,65 ml de ácido acético, y 2 espátulas de sulfato de sodio, en 25 ml de etanol.

Se obtienen 800 mg (rendimiento del 23%) de producto en forma de un aceite amarillo claro.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 3: Síntesis de clorhidrato del éster dietílico del diácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-1,4-butanoico



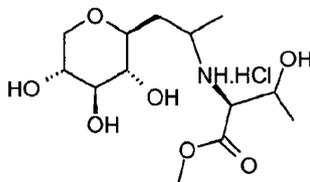
Este compuesto comprende un grupo R que es el resto de un residuo de ácido aspártico.

- 5 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 2 g de clorhidrato de diéster etílico de ácido aspártico, 2,24 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,741 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,53 ml de ácido acético, y 2 espátulas de sulfato de sodio, en 20 ml de etanol.

Se obtienen 940 mg (rendimiento del 29%) de producto en forma de un aceite incoloro.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

- 10 Ejemplo 4: Síntesis de clorhidrato del éster metílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-hidroxi-butanoico



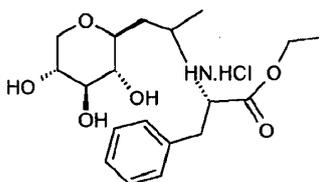
Este compuesto comprende un grupo R que es el resto de un residuo de treonina.

- 15 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 0,5 g de clorhidrato del éster metílico de treonina, 0,75 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,25 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 70 μl de ácido acético, y 1 espátula de sulfato de sodio, en 7 ml de etanol.

Se obtienen 199 mg (rendimiento del 22%) de producto en forma de un polvo blanco.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

- 20 Ejemplo 5: Síntesis de clorhidrato del éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-fenilpropanoico



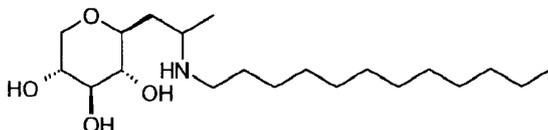
Este compuesto comprende un grupo R que es el resto de un residuo de fenilalanina.

- 25 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 3,5 g de clorhidrato del éster etílico de fenilalanina, 2,65 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 1,02 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,73 ml de ácido acético, y 2 espátulas de sulfato de sodio, en 30 ml de etanol.

Se obtienen 3,9 g (rendimiento del 69%) de producto en forma de un polvo blanco.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 6: Síntesis de 1-[2-(dodecilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida

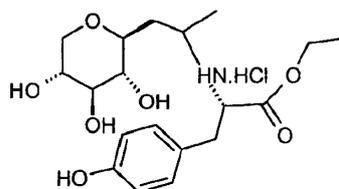


El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 2,97 g de dodecilamina, 2,70 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 1,02 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,9 ml de ácido acético, y 2 espátulas de sulfato de sodio, en 30 ml de etanol.

Se obtienen 2,3 g (rendimiento del 41%) de producto en forma de una cera blanca.

- 5 Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 7: Síntesis de clorhidrato del éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico



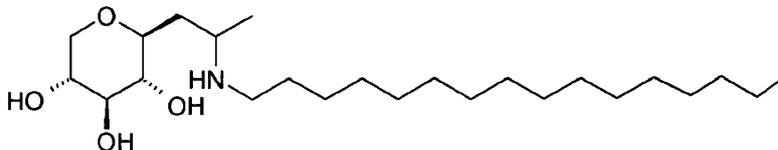
Este compuesto comprende un grupo R que es el resto de un residuo de tirosina.

- 10 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 2 g de clorhidrato del éster etílico de tirosina, 2,06 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,68 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,48 ml de ácido acético, y 2 espátulas de sulfato de sodio, en 25 ml de etanol.

Se obtienen 800 mg (rendimiento del 23%) de producto en forma de un aceite naranja.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

- 15 Ejemplo 8: Síntesis de 1-[2-(hexadecilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida

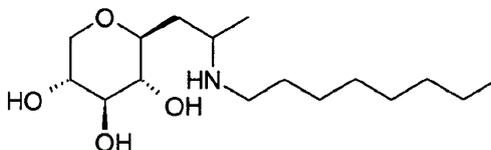


El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 1,3 g de hexadecilamina, 1 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,36 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,3 ml de ácido acético, y 1 espátula de sulfato de sodio, en 11 ml de etanol.

- 20 Se obtienen 1,77 g (rendimiento del 87%) de producto en forma de una goma blanca.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 9: Síntesis de la 1-[2-(octilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida

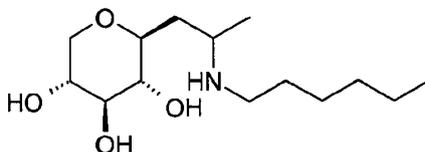


- 25 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 utilizando 0,81 g de octilamina, 1 g de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,36 g de NaBH<sub>3</sub>CN, 0,3 ml de ácido acético, y 1 espátula de sulfato de sodio, en 11 ml de etanol.

Se obtienen 0,9 g (rendimiento del 57%) de producto en forma de una goma blanca.

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 10: Síntesis de la 1-[2-(hexilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida



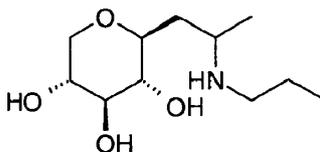
En 50 ml de etanol, se hacen reaccionar 1,2 g (12 mmoles) de hexilamina con 1,9 g (10 mmoles) de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,2 g de catalizador de paladio soportado al 10% sobre carbón (0,1 eq.), 0,2 g de ácido acético. La mezcla se hidrogena después bajo una presión de hidrógeno de  $5,06 \times 10^5$  Pa (5 atmósferas) durante 40 horas.

- 5 Al final de la reacción, se filtra el medio de reacción, se concentra a vacío y después se purifica sobre gel de sílice (diclorometano/metanol)

Se obtienen 402 mg de producto (rendimiento del 15%) en forma de un aceite amarillo.

Los espectros RMN  $^1\text{H}$  y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 11: Síntesis de 1-[2-(propilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosida



- 10 El compuesto se prepara según el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 10 utilizando 1,2 eq de propilamina, 1 eq de C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona, 0,1 eq. de catalizador de paladio soportado al 10% sobre carbón, 1,2 eq de ácido acético, en etanol.

Se obtienen 500 mg (rendimiento del 25%) de producto esperado.

- 15 Los espectros RMN  $^1\text{H}$  y de masa son conformes a la estructura del producto esperado.

Ejemplo 12

Estudio del efecto de derivados C-glicósidos sobre la síntesis de los glicosaminoglicanos sulfatados sobre fibroblastos y sobre queratinocitos.

- 20 El estudio se realiza mediante medición de la incorporación de glucosamina radioactiva en la matriz neosintetizada por unos cultivos de fibroblastos dérmicos humanos normales o mediante unos queratinocitos. La incorporación de glucosamina radioactiva indica una neosíntesis específica de glicosaminoglicanos por medio de una incorporación de la forma acetilada de esta glucosamina.

- 25 Los cultivos de fibroblastos son efectuados según los métodos clásicos de cultivo celular, a saber en medio DMEM vendido por la compañía Gibco, en presencia de L-glutamina (2 mM), de penicilina (50 UI/ml) y del 10% de suero de ternera fetal (Gibco).

Los cultivos de queratinocitos son efectuados en medio queratinocito-SFM vendido por la compañía Gibco, en presencia de EGF (Epidermal Growth Factor) (0,25 ng/ml), de extracto pituitario (25 μg/ml) y de gentamicina (25 μg/ml).

- 30 Los fibroblastos y los queratinocitos se cultivan en placas de 96 pocillos. En la confluencia, el medio de cultivo se sustituye por un medio de cultivo adecuado que contiene o no (control) el compuesto a ensayar o la referencia, después las células son incubadas durante 48 horas. Se añade el marcador radioactivo  $^{35}\text{S}$ -sulfato (40 μCi final) y las células se incuban durante 24 horas suplementarias. Todas las condiciones se realizan 3 veces.

Los glicosaminoglicanos de la matriz extracelular se extraen con un volumen de tampón caotrópico (Tris/HCl 50 mM, guanidina 4 M, EDTA 5 mM, pH 8,0).

- 35 Los GAG sulfatados se purifican por cromatografía de intercambios de iones: absorción de las moléculas aniónicas sobre perlas de Q-Sepharose en condiciones de fuerte astringencia, desorción de las moléculas poco o medianamente aniónicas con una solución de urea 6 M NaCl 0,2 mM, y después se lavan.

La radioactividad incorporada en las moléculas muy catiónicas que permanecen sobre el soporte (GAG principalmente) se mide por centelleo líquido.

- 40 Los resultados son evaluados con respecto a un control constituido por unas células que no se trataron con un compuesto de fórmula (I).

Se introduce en el ensayo efectuado sobre fibroblastos como referencia positiva un control positivo (TGFβ a 10 ng/ml), conocido por estimular la síntesis de los GAG.

- 45 Se introduce en el ensayo efectuado sobre queratinocitos como referencia positiva un control positivo (CaCl<sub>2</sub> a 1,4 mM), conocido por estimular la síntesis de los GAG.

Los resultados son expresados en porcentaje de variación de la síntesis de los glicosaminoglicos con respecto al control.

Se efectúan 3 ensayos para el compuesto ensayado.

5 Las comparaciones de los resultados obtenidos por un compuesto ensayado se realizan con la ayuda del ensayo de Student.

La desviación típica (esm) se calcula según la relación siguiente:

$$\text{esm} = \text{desviación típica} / (n)^{1/2}$$

siendo n el número de ensayos efectuados.

Los resultados son presentados en la tabla siguiente:

| Tratamiento sobre fibroblastos |         | Valor medio | esm | n   | %       | p           |
|--------------------------------|---------|-------------|-----|-----|---------|-------------|
| Control (medio de cultivo)     |         | 2332        | 7   | 3-3 | 100-100 | 0,01 a 0,05 |
| Control positivo (TGFβ)        |         | 4062        | 9   | 3-3 | 174     | <0,001      |
| Compuesto del ejemplo 5        | 0,37 mM | 14373       | 24  | 3   | 616     | <0,001      |
|                                | 1,11 mM | 14111       | 22  | 3   | 605     | <0,001      |

10

| Tratamiento sobre queratinocitos      |        | Valor medio | esm | n   | %       | p            |
|---------------------------------------|--------|-------------|-----|-----|---------|--------------|
| Control (medio de cultivo)            |        | 4526        | 4   | 3-3 | 100-100 | 0,01 a 0,05  |
| Control positivo (CaCl <sub>2</sub> ) |        | 5273        | 3   | 3-3 | 117     | 0,001 a 0,01 |
| Compuesto del ejemplo 5               | 66 μM  | 21975       | 14  | 3   | 438     | <0,001       |
|                                       | 200 μM | 29007       | 2   | 3   | 570     | <0,001       |

Los valores medidos son dados en cuentas por minuto (cpm)

n: número de ensayos efectuados

p: intervalo de confianza

15 esm: desviación típica de la media

En otro plano del experimento, se evalúan los compuestos de los ejemplos 10 y 11 en comparación con 3 compuestos que no forman parte de la invención

| Tratamiento sobre fibroblastos   |        | Valor medio | esm | n | %   |
|--|--------|-------------|-----|---|-----|
| Control (medio de cultivo)   |        | 2518        | 2   | 2 | 100 |
| Compuesto del ejemplo 10   | 0,1 mM | 13925       | 6   | 2 | 553 |
|  | 1 mM   | 14992       | 35  | 2 | 595 |
| Compuesto del ejemplo 11   | 0,1 mM | 3197        | 8   | 2 | 127 |
|  | 1 mM   | 11109       | 0   | 2 | 441 |
| 1-[2-amino-propil]-C-β-D-xilopiranososa (compuesto descrito en el documento WO 02/051828)                      | 0,1 mM | 2301        | 9   | 2 | 91  |
|  | 1 mM   | 3507        | 17  | 2 | 139 |
| 1-[2-(metilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranososa (compuesto fuera de la invención)                               | 0,1 mM | 2569        | 6   | 2 | 102 |
|  | 1 mM   | 2659        | 6   | 2 | 106 |
| 1-[2-(3-hidroxi-propilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranososa (compuesto del ejemplo 9 del documento WO 02/051828) | 0,1 mM | 2856        | 1   | 2 | 113 |
|  | 1 mM   | 3039        | 0   | 2 | 121 |

| Tratamiento sobre queratinocitos   |             | Valor medio | esm | n | %   |
|--|-------------|-------------|-----|---|-----|
| Control (medio de cultivo)   |             | 4526        | 4   | 2 | 100 |
| Compuesto del ejemplo 10   | 0,1 mM      | 54897       | 8   | 2 | 427 |
|  | 1 mM        | 32733       | 0   | 2 | 255 |
| Compuesto del ejemplo 11   | 0,1 $\mu$ M | 14408       | 7   | 2 | 112 |
|  | 1 $\mu$ M   | 45124       | 6   | 2 | 351 |
| 1-[2-amino-propil]-C- $\beta$ -D-xilopiranososa (compuesto descrito en el documento WO 02/051828)                      | 0,1 mM      | 14465       | 6   | 2 | 113 |
|  | 1 mM        | 28870       | 11  | 2 | 225 |
| 1-[2-(metilamino)-propil]-C- $\beta$ -D-xilopiranososa (compuesto fuera de la invención)                               | 0,1 mM      | 11922       | 6   | 2 | 93  |
|  | 1 mM        | 17916       | 11  | 2 | 139 |
| 1-[2-(3-hidroxi-propilamino)-propil]-C- $\beta$ -D-xilopiranososa (compuesto del ejemplo 9 del documento WO 02/051828) | 0,1 mM      | 12660       | 1   | 2 | 99  |
|  | 1 mM        | 18691       | 5   | 2 | 145 |

Los resultados obtenidos muestran de manera significativa que los compuestos 5, 10 y 11 son muy eficaces para aumentar la síntesis de los GAG sulfatados.

- 5 Esta actividad permite atribuir a este compuesto una actividad biológica sobre la firmeza de la piel y así atenuar los signos del envejecimiento cutáneo.

#### Ejemplo 13

Se prepara una crema de cuidado facial de tipo emulsión aceite-en-agua, que comprende (% en peso):

|  |          |
|--|----------|
| El compuesto del ejemplo 5               | 0,005%   |
| Estearato de glicerol                    | 2%       |
| Polisorbato 60 (Tween 60 de ICI)         | 1%       |
| Ácido esteárico                          | 1,4%     |
| Trietanolamina                           | 0,7%     |
| Carbómero                                | 0,4%     |
| Fracción líquida de la manteca de karité | 12%      |
| Perhidroescualeno                        | 12%      |
| Antioxidante                             | cs       |
| Perfume, conservante                     | cs       |
| Agua                                     | csp 100% |

Se prepara una composición similar con los compuestos de los ejemplos 1 a 4 y 6 a 11.

- 10 La composición aplicada sobre la cara permite reforzar la firmeza de la piel y atenuar así los signos del envejecimiento cutáneo.

#### Ejemplo 14

Se prepara un gel anti-edad para la piel que comprende (% en peso):

|  |    |
|--|----|
| El compuesto del ejemplo 5                   | 2% |
| hidroxipropilcelulosa (Klucel H de Hercules) | 1% |
| Antioxidante                                 | cs |
| Perfume, conservante                         | cs |

## ES 2 477 192 T3

|             |          |
|-------------|----------|
| Isopropanol | 40%      |
| Agua        | csp 100% |

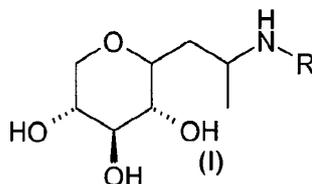
Se prepara una composición similar con el compuesto de los ejemplos 1 a 4 y 6 a 11.

La composición aplicada sobre la cara permite reforzar la firmeza de la piel y atenuar así los signos del envejecimiento cutáneo.

5

## REIVINDICACIONES

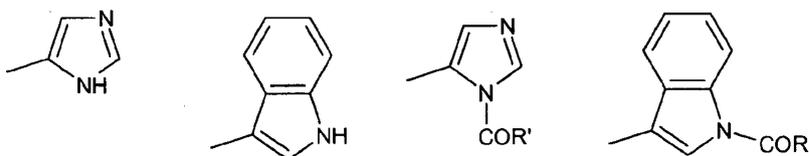
1. Compuestos de fórmula (I):



en la que R representa:

- 5
- un radical alquilo lineal de C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, o
  - un radical alquilo cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>, o
  - un radical alquilo ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o
  - un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub> en el que:

10 R<sub>1</sub> representa H o un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar dicho radical eventualmente (i) sustituido con al menos un grupo seleccionado entre =NH, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'<sub>2</sub>, =O, -OH, -OR', -SH, -SR', COOR', fenilo, fenilo sustituido con OH u OR',



y/o (ii) interrumpido por un grupo -NH-, -N(COR')- o -S-;

- 15 con R' designando un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sub>2</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
así como sus sales, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en los que R representa:

- 20
- un radical alquilo lineal de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, o
  - un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub> en el que R<sub>1</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, eventualmente sustituido con un grupo -OH, COOR', fenilo, fenilo sustituido con OH, representando R' un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un radical ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;
  - R<sub>2</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un radical ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

3. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, en los que R representa:

- 25
- un radical alquilo lineal de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, o
  - un radical -CHR<sub>1</sub>-COOR<sub>2</sub>, en el que R<sub>1</sub> representa un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, eventualmente sustituido con un grupo -OH, un radical -bencilo, un radical hidroxibencilo, un radical -CH<sub>2</sub>-COOR', representando R' un radical alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, seleccionados entre los compuestos siguientes:

- 30
- éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-hidroxi-propanoico;
  - éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-metil butanoico;
  - éster dietílico del diácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino 1,4-butanoico;
  - éster metílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-hidroxi-butanoico;
  - éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-fenilpropanoico;

- 1-[2-(dodecilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosas);
- éster etílico del ácido 2R-[1-metil-2-(C-β-D-xilopiranosido)etil]-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico;
- 1-[2-(hexadecilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosas);
- 1-[2-(octilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosas);
- 5 - 1-[2-(hexilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosas);
- 1-[2-(propilamino)-propil]-C-β-D-xilopiranosas);

y sus sales, sus solvatos, y sus isómeros ópticos.

5. Composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 10 6. Composición según la reivindicación anterior, en la que el compuesto de fórmula (I) está presente, solo o en mezcla, en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 5% en peso, en particular entre el 0,5 y el 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 15 7. Composición según una de las reivindicaciones 5 ó 6, en la que el medio fisiológicamente aceptable comprende al menos un adyuvante cosmético seleccionado entre el agua; los disolventes orgánicos, en particular los alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los ésteres de ácido carboxílico de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; los aceites hidrocarbonados, los aceites siliconados, los aceites fluorados, las ceras, los pigmentos, las cargas, los colorantes, los tensioactivos, los emulsionantes, los principios activos cosméticos o dermatológicos, los filtros UV, los polímeros filmógenos, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los espesantes, los conservantes, los perfumes, los bactericidas, los absorbedores de olor, los antioxidantes.
- 20 8. Composición según una de las reivindicaciones 5 a 7, en la que el medio fisiológicamente aceptable comprende al menos un compuesto seleccionado entre: los agentes descamantes; los agentes hidratantes; los agentes despigmentantes o propigmentantes; los agentes anti-glicación; los inhibidores de NO-sintasa; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o de los queratinocitos o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; los agentes mio-relajantes y/o los agentes dermo-descontracturantes; los agentes tensores; los
- 25 9. Composición según una de las reivindicaciones 6 a 8, que se presenta en forma de una composición anti-edad, en particular de tratamiento, destinada a luchar contra los signos exteriores del envejecimiento cutáneo.
- 30 10. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico de la piel, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética tal como la definida en una de las reivindicaciones 6 a 9.
11. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la composición se aplica sobre la piel madura y/o arrugada.
12. Utilización no terapéutica de una composición cosmética tal como se define en una de las reivindicaciones 6 a 9, para mejorar la firmeza de la piel.
- 35 13. Utilización no terapéutica de una composición cosmética tal como se define en una de las reivindicaciones 6 a 9, para prevenir y/o tratar cosméticamente los signos cutáneos del envejecimiento.