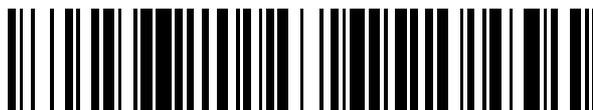


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 680**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)

**A61K 31/34** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012 E 12731055 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2726486**

54 Título: **Nuevos ésteres de derivados N-acilados de aminoácidos y de isosorbide, procedimiento para su preparación, y utilización en cosmética y como medicamento**

30 Prioridad:

**30.06.2011 FR 1155900**

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

**10.08.2015**

73 Titular/es:

**SOCIETE D EXPLOITATION DE PRODUITS POUR  
LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC (100.0%)  
75 Quai d Orsay  
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BENATTAR, ANDRÉ;  
CATTUZZATO, LAETITIA;  
DUMONT, SANDY;  
GARCEL, STÉPHANIE;  
GUILBOT, JÉRÔME;  
KERVERDO, SÉBASTIEN y  
ROLLAND, HERVÉ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 542 680 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 ésteres de derivados N-acilados de aminoácidos y de isosorbide, procedimiento para su preparación, y utilización en cosmética y como medicamento

5 La presente invención se refiere a nuevos productos químicos, y a nuevas composiciones químicas, destinados a la prevención y/o al tratamiento de las señales visibles de la disfunción del sistema venoso y/o de la alteración de la permeabilidad vascular de la piel humana.

La piel humana constituye la primera imagen ofrecida respecto a otros, y por lo tanto, la mejora del su aspecto es un tema de preocupación constante para los seres humanos. La piel es el reflejo de un estado de bienestar, a menudo asociado a la juventud, y al contrario de un estado de fatiga y/o de envejecimiento.

10 Un buen funcionamiento de la microcirculación sanguínea constituye uno de los factores esenciales que regulan el buen estado estético cutáneo. El fenómeno de envejecimiento se traduce, en particular, en una disminución del número, del tamaño y de la funcionalidad de los vasos cutáneos que garantizan el funcionamiento de la microcirculación sanguínea, tienen la tendencia a convertirse en menos numerosos y más frágiles.

15 Esta rarefacción de los vasos capilares subcutáneas implica una menor oxigenación de la piel y una disminución de la aportación en nutrimentos (oligoelementos y vitaminas), lo que se traduce en el ser humano de edad avanzada por una palidez facial crónica (referencias bibliográficas (1), (2) y (3)). Del mismo modo, toda disfunción del sistema venoso, que se caracteriza por una ralentización de la circulación sanguínea, produce el mismo fenómeno de insuficiente de oxigenación del tejido conocida bajo la denominación de hipoxia.

20 El concepto de permeabilidad vascular describe el papel desempeñado por pequeños vasos sanguíneos (arteriolas, venillas o microvasos) para aportar una función de barrera entre la sangre que circula en dichos pequeños vasos sanguíneos y los tejidos, más concretamente los tejidos cutáneos. Cuando la permeabilidad vascular se altera bajo el efecto del envejecimiento y/o fenómenos inflamatorios y/o de estrés de origen exterior, los tejidos entonces en situación de hipoxia se inflaman, lo que se manifiesta por la aparición de fenómenos de rojez exacerbados, pudiendo llegar hasta la formación de edemas en la zona cutánea en cuestión. Los vasos se pueden, por otra parte, 25 dilatar, o incluso romper, implicando la formación de telangiectasias.

El endotelio es un tejido cuya primera función es contener la sangre dentro de los vasos sanguíneos, permitiendo el intercambio de sustancias nutritivas con el medio interior. Está constituido por las células endoteliales y por las células musculares, que actúan como "filtros" moleculares para permitir este intercambio de sustancias nutritivas, cuya función es controlar la coagulación sanguínea y la vasomotricidad del individuo. Los mediadores humorales, las 30 hormonas, las citoquinas o los factores de crecimiento, constituyen tensiones bioquímicas que actúan sobre la activación de las células endoteliales. Las células endoteliales son sensibles al estrés oxidativo, causado por una mayor presencia de derivados oxigenados, tal como, por ejemplo, los iones superóxidos, los peróxidos de hidrógeno, los radicales hidroxilos, que superan las capacidades reguladoras del sistema antioxidante natural (superoxidismutasa, catalasa...), lo que se traduce, en particular, en una disminución del oxígeno disponible en las 35 células endoteliales a saber de un fenómeno de hipoxia de dichas células endoteliales, y por lo tanto por una reducción de la producción de Adenina TriFosfato (ATP) en dichas células endoteliales.

Según la literatura (referencias bibliográficas (4) Janssens, "*effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells*", in *British Journal of Pharmacology* (2000) 130, 1513-1524), las 40 insuficiencias venosas, que resultan de disfunción del sistema venoso y/o la alteración de la permeabilidad vascular, se traducen en la disminución de la aportación sanguínea arterial a un órgano (o isquemia), la cual implica esencialmente una reducción de la oxigenación de los tejidos del órgano por debajo de sus necesidades para colocarlos en situación de hipoxia y por lo tanto una disminución de la producción de ATP por las células endoteliales.

Según la organización de las células endoteliales en los órganos, el endotelio ejerce una función específica de dicho 45 órgano. Por lo tanto, cuando se someten a una tensión mecánica o bioquímica, las células endoteliales generan respuestas a los estímulos de naturalezas diferentes (exposición a las radiaciones Ultravioletas, variación importante de temperatura y/o de higrometría, contaminación,...), que tienen consecuencias macroscópicas diferentes. Así pues, una disfunción del sistema venoso y/o la alteración de la permeabilidad vascular, generada y/o exacerbada por 50 tensiones mecánicas y/o bioquímicas, se puede traducir en una situación de hipoxia en la región del contorno del ojo que se manifiesta por la aparición de edema de carácter no inflamatoria, y, en particular, por la aparición de cercos y/o tensiones bajo los ojos, o en los miembros inferiores, por la aparición de sensaciones de pesadez de las piernas que se traducen, en particular, en un hinchado de la pantorrilla y/o de los pies y/o de los tobillos.

La región del contorno del ojo se caracteriza por un inervación densa y por una piel fina, poco rica en lípidos 55 cutáneos, mostrándose entonces muy sensible al estrés exterior (estado de cansancio, falta de sueño, exposición a la UV, tabaco, alcohol,...) y a las distintas tensiones mecánicas y bioquímicas. Las disfunciones del sistema venoso y/o la alteración de la permeabilidad vascular que se traduce en una vasodilatación o una congestión de los capilares sanguíneos en esta zona particular del contorno del ojo son también más visibles a causa de la delgadez

de la piel. Cuando la vasodilatación o la congestión de los capilares sanguíneos presentes bajo los ojos duran, estos fenómenos generan sensaciones de malestar persistentes y causan la aparición de cercos y/o bolsas bajo los ojos que revisten entonces un carácter antiestético. El envejecimiento cutáneo se traduce también por una disminución del número, del tamaño y de la funcionalidad de los vasos cutáneos, lo que implica una disminución de la aportación nutricional y del resplandor del maquillaje. Estos fenómenos son consolidados también por una circulación linfática ralentizada en esta zona del contorno del ojo.

En lo que se refiere al fenómeno o la sensación de pesadez en los miembros inferiores, y, en particular, el fenómeno denominado de "piernas pesadas", es experimentado por los sujetos que presentan disfunciones del sistema venoso y/o una alteración de la permeabilidad vascular, desencadenado o empeorado por factores vinculados a la herencia, al sedentarismo, a una estancia de pie prolongada, a la exposición al calor, al abuso de tabaco o del alcohol. Este fenómeno se caracteriza por una dilatación de las venas, y se manifiesta por la aparición de dolores, hormigueos e hinchado de la pantorrilla, de los pies y de los tobillos.

Existe, por lo tanto, una necesidad de disponer de soluciones satisfactorias para prevenir y/o a tratar las disminuciones de producciones del ATP por las células endoteliales bajo el efecto del estrés oxidativo, de tal modo que prevenga y/o trate las disfunciones del sistema venoso y/o la alteración de la permeabilidad vascular que se traduce en la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano y en efectos antiestéticos, tales como, por ejemplo, los cercos y/o las bolsas perioculares y el fenómeno de "piernas pesadas".

Los productos de maquillaje constituyen una solución que permite enmascarar, atenuar los defectos aparentes de la piel, y pueden presentar una solución a la presencia de cercos y de bolsas en la zona periocular. Los fondos de maquillaje obtienen un aspecto mate a la piel y permiten unificar su tinte. Pero estas soluciones cosméticas sólo permiten tratar las consecuencias aparentes de las disfunciones del sistema venoso o de la alteración de la permeabilidad vascular únicamente sobre una zona periocular sin tratar sus causas. Además, la utilización de estas composiciones de maquillaje presentan el inconveniente de conferir a la piel un aspecto no natural y algunas de entre ellas son difíciles de extender y pueden causar una desecación de la piel a largo plazo.

Otra solución consiste en favorecer la producción de monóxido de nitrógeno por las mitocondrias de las células sujetas al fenómeno de hipoxia. El monóxido de nitrógeno es una molécula conocida que se libera, en particular, por las células endoteliales lo que permite causar el fenómeno de vasodilatación y por lo tanto un aumento del caudal sanguíneo. La publicación internacional WO2008/141296A1 describe un procedimiento de tratamiento de la hipoxia de tejidos de mamíferos exponiendo dichos tejidos a radiaciones electromagnéticas en la parte visible del espectro de la luz, de tal modo que favorezca la producción de monóxido de nitrógeno por las mitocondrias de los tejidos expuestos a estas radiaciones. La publicación FR 2.883.171A1 describe la utilización de agentes que favorecen la producción de monóxido de nitrógeno en y/o sobre la piel, elegidos entre donantes o precursores de monóxido de nitrógeno (tales como, por ejemplo, los compuestos que incluyen sustituyentes nitro o nitroso, oximas, la hidroxilamina, del N-hidroxi guanidina y sus sales, los metales de transición nitrosilados,...), los agentes que permiten la liberación no polimérica del monóxido de nitrógeno en el organismo (tal como, por ejemplo, los aminoácidos y los péptidos), los agentes que permiten el estímulo de la síntesis y/o de la actividad del monóxido de nitrógeno sintasa (NOS) tales como, por ejemplo, los interleucinas, los lipopolisacáridos, el ácido L-glutámico, el ácido arquidónico. Esta aproximación para el empleo soluciones destinadas a generar un aumento de la producción de monóxido de nitrógeno en el organismo presenta sin embargo como inconvenientes de no referir más que al estímulo del fenómeno de vasodilatación y de inducir riesgos de irregularidad de la balanza vasodilatación/vasoconstricción; siendo la alternancia y el equilibrio de los dos fenómenos a respetar para conservar y/o encontrar un funcionamiento del sistema venoso y/o una permeabilidad vascular equilibrados.

Otra solución consiste en favorecer la quelación de los iones  $Fe^{3+}$ , presentes en la hemosiderina que es un pigmento resultante de la degradación de la hemoglobina acumulada en los vasos capilares a causa de una ralentización de la microcirculación sanguínea en la región periocular. La publicación internacional WO2008035152 describe a varios agentes quelatante de los iones férricos eficaces y que no presentan problemas de irritación ocular en la aplicación de una formulación que las contiene sobre la zona que se debe preservar o tratar.

Entre estos agentes, se puede citar: la 3-hidroxi-2-metil-4-pirona (o maltol), el etil maltol, el octopirox, el ciclopirox, el rilopirox, el ácido gálico, los ésteres del ácido gálico, el ácido kójico, los derivados del ácido kójico. Esta solución, además de que se emplean los compuestos bien sea en mezcla en extractos vegetales o bien obtenidos después de lo procedimientos multietapas no adaptados a la industria cosmética, sólo permite tratar las consecuencias aparentes de las disfunciones del sistema venoso o de la alteración de la permeabilidad vascular sobre la única zona periocular sin tratar sus causas.

La publicación internacional WO2011/059866 describe derivados de monoalcanoil y dialcanoil del isosorbide así como la utilización de composiciones cosméticas que incluyen tales compuestos para reducir las manifestaciones del envejecimiento de la piel de los mamíferos, tal como, por ejemplo, la atrofia de la piel de dichos mamíferos, y para prevenir o retrasar la aparición de cercos bajo los ojos.

La solicitud de patente japonesa nº 2000-229921 describe la utilización de polioles ésteres de N-acilamina ácidos como agente tensioactivos eficaces (párrafo [0003] de dicha solicitud). La publicación internacional WO2010034917

describe los monoésteres y los mono-ésteres y los di-ésteres de polioles del N-( $\omega$ -undecilonoil) fenilalanina y sus utilizaciones como agentes de blanqueo de la piel humana.

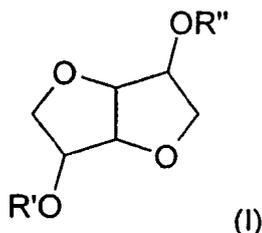
5 La literatura (referencia bibliográfica (5) M. Okada et al J. Appl. Polim. Sci., 2001, 81 (11), páginas 2721-2734, y referencia bibliográfica (6) Z. Gomurashvili et al J. Macromol. Sci., Puro Appl. Chem., 2000, A 37(3), 215-227) divulga la síntesis de polímeros obtenidos por policondensaciones de sales del ácido p-tolueno de derivados de isohexido con ésteres de ácidos dicarboxílicos.

10 Asegún nuestro conocimiento, ningún éster de derivados N-acil aminoácidos se describió como capaz de prevenir y/o de tratar las disminuciones de producciones del ATP por las células endoteliales sometidas a estrés oxidativo. Por lo tanto, a nuestro conocimiento, ningún éster de derivados N-acil aminoácidos se describió como capaz de prevenir y/o de tratar las disfunciones del sistema venoso y/o la alteración de la permeabilidad vascular. Del mismo modo, según nuestro conocimiento, ningún éster de derivados N-acil aminoácidos se describió como capaz de prevenir la aparición y/o de disminuir los efectos antiestéticos generados por la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano, tal como, por ejemplo, los cercos y/o las bolsas periorculares y el fenómeno de "piernas pesadas".

15 Por lo tanto, la firma solicitante procuró desarrollar una nueva solución técnica, que consiste en nuevos ésteres de derivados N-acil aminoácidos, que permiten prevenir y/o ralentizar la reducción de la producción del ATP por las células endoteliales sometidas a estrés oxidativo, de tal modo que prevengan y/o trate las disfunciones del sistema venoso y/o la alteración de la permeabilidad vascular, y por lo tanto prevenir la aparición y/o disminuir los efectos antiestéticos generados por la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano, tales como, por ejemplo, los cercos y/o las bolsas periorculares y el fenómeno de "piernas pesadas".

20

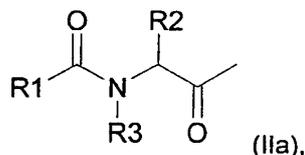
Esta es la razón por la que, según un primer aspecto, la invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (I):



en la cual R' y R'', idénticos o diferentes, representa:

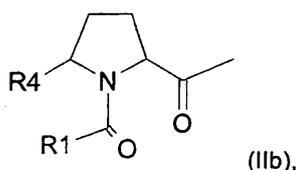
25 bien sea un átomo de hidrógeno;

o bien un radical monovalente de fórmula (IIa):



en la cual:

- 30
- R1 representa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, incluyendo de 7 a 30 átomos de carbono,
  - R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical elegido entre los radicales metilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil propilo, hidroximetilo, 1-hidroxi etilo, tiometilo, 2-metilto etilo, 4-aminobutilo, 3-guanidino propilo, 3-urédico propilo, (1-amino carbonil) metilo, carboxi metilo, 2-carboxi etilo, 2-(amino carbonil) etilo, bencilo, 4-hidroxi bencilo, 3,4-dihidroxi bencilo, [1H-indol-3-il] metilo, (1H-imidazol-4-il) metilo, 3-amino propilo, y
- 35
- R3 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
  - o bien un radical monovalente de fórmula (IIb):



en la cual:

- R1 es tal como se define en la fórmula (IIa) y
- R4 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo,

5 quedando entendido que al menos uno de los radicales R' o R'' no represente un átomo de hidrógeno y que cuando ninguno de los radicales R' y R'' no representa un átomo de hidrógeno, R' y R'' son idénticos.

10 Según un primer aspecto particular de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) tal como se define más arriba más concretamente se elige entre los ésteres de isosorbide derivados de los siguientes aminoácidos: la glicina, la alanina, la serina, el ácido aspártico, el ácido glutámico, la valina, la treonina, la arginina, la lisina, la prolina, la leucina, la fenilalanina, la isoleucina, la histidina, la tirosina, el triptófano, la asparagina, la glutamina, la cisteína, la metionina, la hidroxiprolina, la hidroxilisina, la sarcosina o la ornitina.

Según un aspecto particular de la presente invención, ésta tiene por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en la cual el radical R1 incluye de 7 a 22 átomos de carbono.

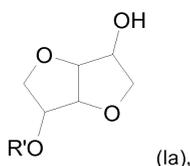
15 Según este aspecto particular, en la definición del radical de fórmula (IIa) o el radical de fórmula (IIb), el radical R1-C(=O)- representa principalmente un radical elegido entre los radicales octanoilo, decanoilo,  $\omega$ -undecilonoilo, dodecanoilo, tetradecanoilo, hexadecanoilo, octadecanoilo, eicosanoilo, docosanoilo, 9-octadecenoilo, eicosenoilo, 13-docosenoilo, 9,12-octadecadienoilo o 9,12,15-octadecatrienoilo,

Según otro aspecto particular de la presente invención, ésta tiene por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en la cual los radicales R' y R'', idénticos o diferentes, representan:

- 20
- Bien sea un átomo de hidrógeno;
  - o bien un radical monovalente de fórmula (IIa), en la cual R1 y R3 son tales como se definen anteriormente y R2 representa un radical elegido entre los radicales metilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil propilo o bencilo,
  - o bien un radical monovalente de fórmula (IIb), en la cual R1 es tal como se define anteriormente y R4 representa un átomo de hidrógeno.

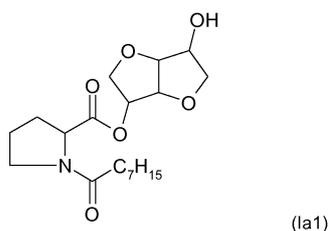
25 Según este aspecto particular de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) tal como se define más arriba más concretamente se elige entre los ésteres de isosorbide derivados de los siguientes aminoácidos: la alanina, la valina, la prolina, la leucina, la fenilalanina o la isoleucina.

Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (Ia):

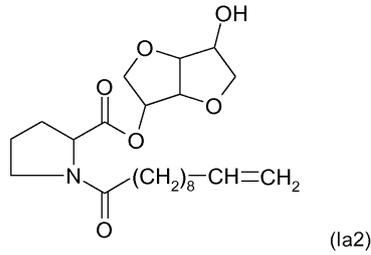


30 que corresponde a la fórmula (I) tal como se define anteriormente, en la cual R'' representa un átomo de hidrógeno, y muy especialmente:

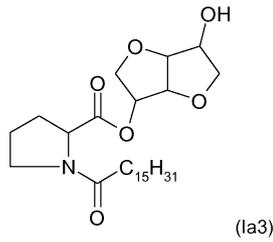
- El compuesto de fórmula (Ia1):



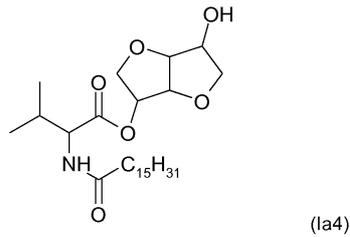
- El compuesto de fórmula (Ia2):



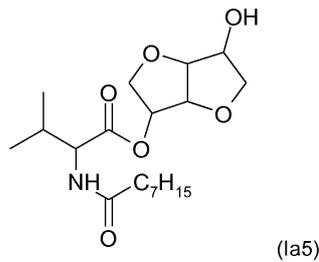
- El compuesto de fórmula (Ia3):



- 5
- El compuesto de fórmula (Ia4):



- O el compuesto de fórmula (Ia5):

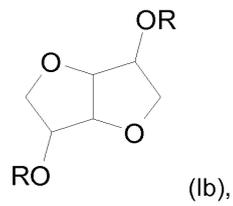


10 Según este aspecto particular de la presente invención, los compuestos de fórmulas (Ia1), (Ia2), (Ia3), (Ia4), y (Ia5), más concretamente se eligen respectivamente entre:

- El N-octanoil prolinato de monoisosorbide,
- El N ( $\omega$ -undeciloil) prolinato de monoisosorbide,
- El N-hexadecanoil prolinato de monoisosorbide,
- El N-hexadecanoil valinato de monoisosorbide, o

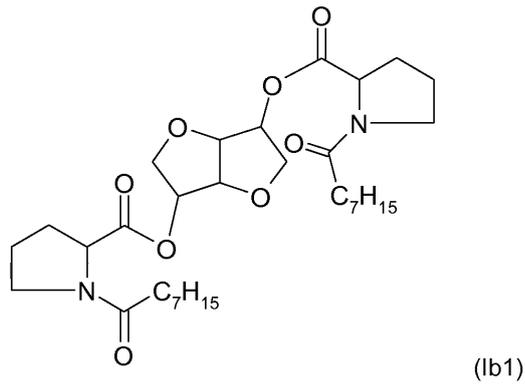
15 El N-octanoil valinato de monoisosorbide,

Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (Ib):



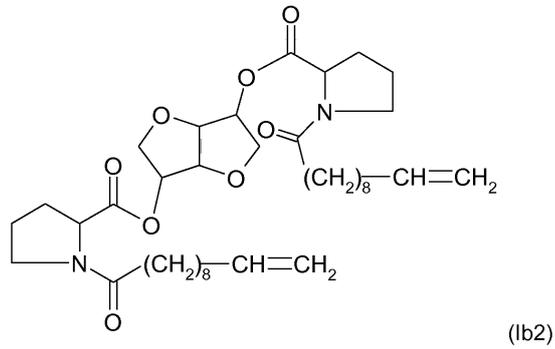
que corresponde a la fórmula (I) tal como se define anteriormente, en la cual los radicales R' y R'' son idénticos y están representados por el radical R, y muy especialmente:

- El compuesto de fórmula (Ib1):

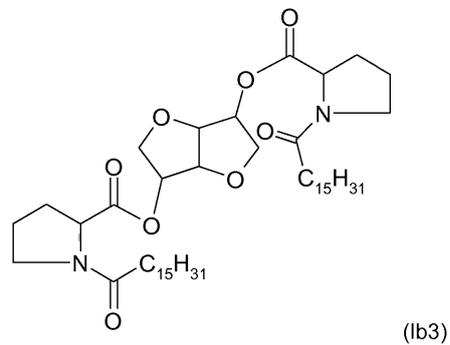


5

- El compuesto de fórmula (Ib2):

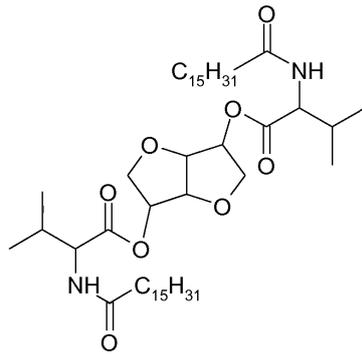


- El compuesto de fórmula (Ib3):



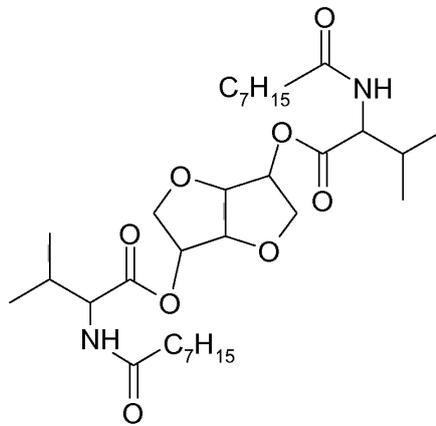
10

- El compuesto de fórmula (Ib4):



(Ib4)

- O el compuesto de fórmula (Ib5):



(Ib5)

5 Según este aspecto particular de la presente invención, los compuestos de fórmulas (Ib1), (Ib2), (Ib3), (Ib4), y (Ib5), más concretamente se eligen respectivamente entre:

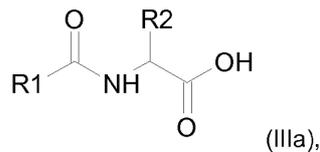
- El N-octanoil prolinato de diisosorbide,
- El N ( $\omega$ -undecilonoil) prolinato de diisosorbide,
- El N-hexadecanoil prolinato de diisosorbide,
- El N-hexadecanoil valinato de diisosorbide, o

10 El N-octanoil valinato de diisosorbide,

La invención tiene también por objeto un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, incluyendo:

Una etapa a) de esterificación:

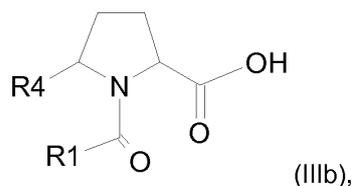
- Bien sea de un compuesto de fórmula (IIIa):



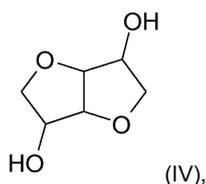
(IIIa),

15 en la cual R1 y R2 son tal como se definen en la fórmula (IIa),

- O bien de un compuesto de fórmula (IIIb):



en la cual R1 y R4 son tal como se definen para la fórmula (IIb), con el isosorbide de fórmula (IV):



5 para obtener, bien sea el compuesto de fórmula (Ia), o bien el compuesto de fórmula (Ib), o bien una mezcla (M) del compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (Ib); y en caso necesario o si se desea,

Una etapa b) de separación de los compuestos de fórmula (Ia) y de fórmula (Ib), a partir el de dicha mezcla (M) obtenida a la etapa (a).

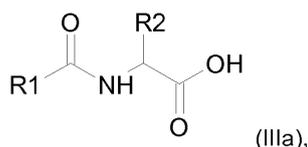
Los compuestos de fórmulas (IIIa) y (IIIb) son conocidos o son sintetizables por N-acilación de  $\alpha$ -aminoácidos correspondientes según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

10 En el procedimiento tal como se define más arriba, la relación molar compuesta de fórmula (IIIa) o de fórmula (IIIb) sobre isosorbide de fórmula (IV) está comprendida generalmente entre 3/1 y 1/5, más concretamente entre 1/1 y 1/5, y aún más concretamente entre 1/1 y 1/3.

En el procedimiento tal como se define más arriba, la etapa b) de separación de los compuestos de fórmula (Ia) y de fórmula (Ib) se emplea por los métodos clásicos de separación conocidos por el experto en la técnica.

15 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente que incluye:

Una etapa a1) de esterificación, bien sea de un compuesto de fórmula (IIIa)

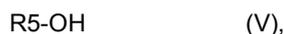


en la cual R1 y R2 son tal como se definen en la fórmula (IIa), o sea de un compuesto de fórmula (IIIb)



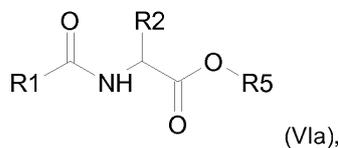
20

en la cual R1 y R4 son tal como se definen para la fórmula (IIb), con un alcohol de fórmula (V):



en la cual R5 representa un radical alifático lineal que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, para formar:

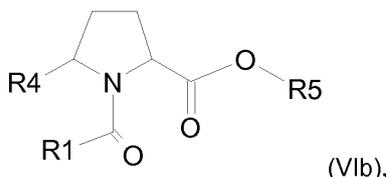
- bien sea un compuesto de fórmula (VIa):



25

en la cual R1, R2 y R5 son tal como se definen anteriormente,

- o bien un compuesto de fórmula (VIb):



en la cual R1, R4 y R5 son tal como se definen anteriormente;

- 5
- Una etapa a2) de transesterificación del compuesto de fórmula (VIa) o del compuesto de fórmula (VIb) obtenido en la etapa a1), por reacción con el isosorbide de fórmula (IV), para obtener, bien sea el compuesto de fórmula (Ia), o el compuesto de fórmula (Ib), o una mezcla (M) del compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (Ib); y en caso necesario o si se desea,
  - El empleo de la etapa b).

10 En el procedimiento objeto de la presente invención tal como se define más arriba, la etapa a1) se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente comprendida entre 60°C y 120°C, bajo gas inerte, y en presencia de un sistema catalítico ácido. Por sistema catalítico ácido se designan los ácidos fuertes tales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido hipofosforoso, el ácido metanosulfónico, el ácido para-tolueno sulfónico, el ácido trifluorometano sulfónico, o las resinas intercambiadoras de iones ácidos.

15 En la etapa a1) del procedimiento objeto de la presente invención tal como se define más arriba, la relación molar compuesta de fórmula (IIIa) o de fórmula (IIIb) sobre alcohol de fórmula (V) está comprendida generalmente entre 1/1 y 1/10, más concretamente entre 1/1 y 1/8, y aún más concretamente entre 1/2 y 1/8.

20 En el procedimiento objeto de la presente invención tal como se define más arriba, la etapa a2) de transesterificación del éster de fórmula (VIa) y/o de fórmula (VIb) obtenido en la etapa a1) se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente comprendida entre 80°C y 180°C, más concretamente comprendida entre 100°C y 150°C, aún más concretamente entre 120°C y 150°C, bajo gas inerte, y en presencia de un sistema catalítico ácido tal como se describe anteriormente, y con destilación al vacío del alcohol de fórmula (VI) formado in situ.

25 En la etapa a2) del procedimiento, la relación molar compuesta de fórmula (VIIa) y/o de fórmula (VIIb) sobre isosorbide de fórmula (V) está comprendida entre 3/1 y 1/5, más concretamente entre 1/1 y 1/5, y aún más concretamente entre 1/1 y 1/3.

La invención tiene también por objeto una composición (C1) que comprende para un 100% de su masa:

- 30
- De 99% en masa a 20% en masa, más concretamente de 99% en masa a 50% en masa, y aún más concretamente de 95% en masa a 75% al menos de un compuesto de fórmula (Ia) tal como se define anteriormente, y
  - De 1% en masa a 80% en masa, más concretamente de 1% en masa a 50% en masa, y aún más concretamente de 5% en masa a 25% en masa al menos de un compuesto de fórmula (Ib) tal como se define anteriormente.

35 Según un aspecto particular, en la composición (C1) objeto de la presente invención, el compuesto (Ia) se selecciona entre los compuestos de fórmula (Ia1), (Ia2), (Ia3), (Ia4), o (Ia5) tales como se definen anteriormente y se selecciona el compuesto (Ib) entre los compuestos de fórmula (Ib1), (Ib2), (Ib3), (Ib4) o (Ib5) tales como se definen anteriormente.

La composición (C1) objeto de la invención se puede preparar por distintas vías.

40 Una primera vía de preparación de la composición (C1) objeto de la invención consiste en mezclar en las proporciones en masa deseadas, el compuesto de fórmula (Ia) tal como se define más arriba o la mezcla de compuestos de fórmula (Ia), con el compuesto de fórmula (Ib) tal como se define más arriba, o la mezcla de compuestos de fórmula (Ib).

45 Una segunda vía de preparación de la composición (C1) objeto de la invención consiste en emplear el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) tal como describe anteriormente, haciendo reaccionar en las proporciones deseadas, el isosorbide de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (IIIa) o de fórmula (IIIb) o una mezcla de compuestos de fórmula (IIIa) y fórmula (IIIb).

Una tercera vía de preparación de la composición (C1) objeto de la invención consiste en emplear la variante del procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) tal como se describe anteriormente, haciendo reaccionar

en las proporciones deseadas, el isosorbide de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (VIa) o de fórmula (VIb) o una mezcla de compuestos de fórmula (VIa) y fórmula (VIb).

5 La invención tiene también por objeto la utilización del compuesto de fórmula (I) o de la composición (C1) tales como se definen anteriormente, como agente activo cosmético, para prevenir y/o limitar los efectos antiestéticos generados por la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano y más concretamente los generados por los cercos, las bolsas periorculares y/o las piernas pesadas.

El compuesto de fórmula (I) y la composición (C1) objetos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, tópica o parenteral.

10 La invención tiene también por objeto una formulación cosmética de uso tópico caracterizada por que comprende al menos un excipiente cosméticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la composición (C1) tal como se definen anteriormente.

15 La expresión "de uso tópico" utilizada en la definición de la formulación cosmética tal como se describe más arriba, significa que dicha formulación se emplea por aplicación sobre la piel, que se trate de una aplicación directa en el caso de una formulación cosmética o de una aplicación indirecta por ejemplo en el caso de un producto de cuidado corporal en forma de toallitas textiles o en papel o de productos sanitarios destinados a estar en contacto con la piel.

20 La expresión "cosméticamente aceptable" utilizada en la definición de la formulación cosmética tal como se describe más arriba, significa según la directiva del Consejo de la Comunidad Económica Europea n° 76/768/CEE del 27 de julio de 1976 y modificada por la Directiva n° 93/35/CEE del 14 de junio de 1993, que dicha formulación comprende cualquier sustancia o preparación destinada a ponerse en contacto con las distintas partes del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales) o con los dientes y las mucosas bucales en vista, exclusiva y principalmente, de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.

25 La invención tiene finalmente por objeto un procedimiento de tratamiento no terapéutico de la piel humana destinado a prevenir la aparición y/o a disminuir los cercos y/o las bolsas periorculares y/o el fenómeno de piernas pesadas que comprende al menos una etapa de aplicación sobre dicha piel humana de una cantidad eficaz de la formulación cosmética de uso tópico tal como se define anteriormente.

30 Por cantidad eficaz de compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente o de una composición (C1) tal como se define anteriormente presente en la formulación cosmética de uso tópico y/o en el medicamento tales como se definen anteriormente destinados a prevenir y/o a tratar la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano, y más concretamente destinados a prevenir la aparición y/o a disminuir los cercos y/o las bolsas periorculares y/o el fenómeno de piernas pesadas, se entiende para un 100% en masa de dicha formulación cosmética de uso tópico y/o del medicamento, la cantidad comprendida entre 0,1% y 5% en masa, más concretamente entre 0,1% y 3% en masa, y aún más concretamente entre 0,5% y 2% en masa de compuesto de fórmula (I) o de composición (C1).

35 En el procedimiento de tratamiento no terapéutico tal como se describe más arriba, se extiende la formulación cosmética de uso tópico sobre la superficie de la piel que se debe tratar, luego la piel se masajea unos instantes.

40 Las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se presentan generalmente en forma de soluciones acuosas o hidroalcohólicas diluidas, en forma de emulsiones simples o múltiples, tales como las emulsiones agua en aceite (Ag/Ac), aceite en agua (Ac/Ag) o agua en aceite en agua (Ag/Ac/Ag), en las cuales el aceite es de naturaleza vegetal o mineral, o en forma de polvo. Se pueden dispersar o impregnar también sobre textil o sobre materiales no tejidos que se trate de toallitas, de servilletas de papel o de prendas de vestir.

45 De manera general, el compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) se asocia a numerosos tipos de adyuvantes o principios activos utilizados en la formulación cosmética tales como se definen más arriba y objeto de la presente invención, que se trate, de cuerpos grasos, disolventes orgánicos, espesantes, gelificantes, suavizantes, de agentes tensioactivos espumantes y/o detergentes, de agentes sobreengrasantes, de tensioactivos espesantes y/o gelificantes, de antioxidantes, de opacificantes, de estabilizantes, de espumantes, de perfumes, de tensioactivos de emulsificantes, de agentes hidrótrofos, de agentes plastificantes, de agentes sobreengrasantes, de agentes de textura, de pigmentos, de secuestrantes, de quelatante, de conservantes, de aceites esenciales, de materias colorantes, de activos hidrófilos o lipófilos, de humectantes, de perfumes, de filtros solares minerales u orgánicos, de cargas minerales, o cualquier otro ingrediente habitualmente utilizado en cosmética.

50 Como ejemplos de aceites que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar los aceites minerales tales como el aceite de parafina, el aceite de vaselina, las isoparafinas o los aceites blancos minerales, los aceites de origen animal, tales como el escualeno o el escualano, los aceites vegetales, tales como el aceite de almendras dulces, el aceite de copra, el aceite de ricino, el aceite de jojoba, el aceite de oliva, el aceite de colza, el aceite de cacahuete, el aceite de girasol, el aceite de gérmenes de trigo, el aceite de gérmenes de maíz, el aceite de soja, el  
55 aceite de algodón, el aceite de alfalfa, el aceite de adormidera, el aceite de calabaza, el aceite de onagra, el aceite

de mijo, el aceite de cebada, el aceite de centeno, el aceite de cártamo, el aceite de camirio, el aceite de pasionaria, el aceite de avellana, el aceite de palma, la manteca de karité, el aceite de hueso de albaricoque, el aceite de calophyllum, el aceite de sysymbrium, el aceite de aguacate, el aceite de caléndula; los aceites vegetales etoxilados; los aceites sintéticos tales como los ésteres de ácidos grasos tales como el miristato de butilo, el miristato de propilo, el miristato de cetilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de butílico, el estearato de hexadecilo, el estearato de isopropilo, el estearato de octilo, el estearato de isocetilo, el oleato dodecilo, el laurato de hexilo, el dicaprilato de propilenglicol, los ésteres derivados de ácido lanólico, tales como el lanolato de isopropilo, el lanolato de isocetilo, los monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos tales como el triheptanoato de glicerina, los alquilbenzoatos, los polialfaolefinas, las poliolefinas tales como el poliisobuteno, los isoalcanos de síntesis tales como el isohexadecano, el isododecano, los aceites perfluorados y los aceites de silicona. Entre estos últimos, se pueden más concretamente citar los dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, las siliconas modificadas por amino, las siliconas modificadas por ácidos grasos, las siliconas modificadas por alcoholes, las siliconas modificadas por alcoholes y ácidos grasos, las siliconas modificadas por grupos poliéter, las siliconas epoxi modificadas, las siliconas modificadas por grupos fluorados, las siliconas cíclicas y las siliconas modificadas por grupos alquilo.

Como otra materia grasa que se puede asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar los alcoholes grasos o los ácidos grasos

Como ejemplo de ceras que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar por ejemplo la cera de abeja; la cera de carnauba; la cera de candelilla; la cera de ouricoury; la cera del Japón; la cera de fibra de corcho o de caña de azúcar; las ceras de parafinas; las ceras de lignito; las ceras microcristalinas; la cera de lanolina; la ozoquerita; la cera de polietileno; los aceites hidrogenados; las ceras de silicona; las ceras vegetales; los alcoholes grasos y los ácidos grasos sólidos a temperatura ambiente o los glicéridos sólidos a temperatura ambiente.

Como ejemplo de polímeros espesantes y/o emulsionantes que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar por ejemplo los homopolímeros o copolímeros del ácido acrílico o de derivados del ácido acrílico, los homopolímeros o copolímeros de la acrilamida, los homopolímeros o copolímeros de derivados de la acrilamida, los homopolímeros o copolímeros del ácido acrilamidometil propanosulfónico, de monómero vinílico, de cloruro de trimetilaminoetilacrilato, los hidrocoloides de origen vegetal o biosintético, por ejemplo la goma de xantana, la goma de karaya, los carragenatos, los alginatos; los silicatos; la celulosa y sus derivados; el almidón y sus derivados hidrófilos o los poliuretanos.

Entre los polímeros de tipo polielectrolitos que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar por ejemplo los copolímeros del ácido acrílico y del ácido-2-metil-[(1-oxo-2-propenil) amino] 1-propano sulfónico (AMPS), los copolímeros de la acrilamida y el ácido-2-metil-[(1-oxo-2-propenil) amino] 1-propano sulfónico, los copolímeros del ácido-2-metil-[(1-oxo-2-propenil) amino] 1-propano sulfónico y del acrilato de (2-hidroxietilo), el homopolímero del ácido-2-metil-[(1-oxo-2-propenil) amino] 1-propanesulfónico, el homopolímero del ácido acrílico, los copolímeros del cloruro de acrilato etil trimetil amonio y de la acrilamida, los copolímeros del AMPS y el vinilpirrolidona, los copolímeros del ácido acrílico y de acrilatos alquilados cuya cadena carbonada comprende entre diez y treinta átomos de carbono, los copolímeros del AMPS y de acrilatos de alquilo cuya cadena carbonada comprende entre diez y treinta átomos de carbono. Se comercializan tales polímeros respectivamente, por la firma solicitante, bajo los nombres SIMULGEL™ EG, SEPIGEL™ 305, SIMULGEL™ NS, SIMULGEL™ 800 y SIMULGEL™ A.

Como ejemplos de emulsionantes que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se puede citar por ejemplo los ácidos grasos, los ácidos grasos etoxilados, los ésteres de ácidos grasos y sorbitol, los ésteres de ácidos grasos etoxilados, los polisorbatos, los ésteres de poliglicerol, los alcoholes grasos etoxilados, los ésteres de sacarosa, los alquil-poliglicósidos, los alcoholes grasos sulfatados y fosfatados o las mezclas de alquil-poliglicósidos y alcoholes grasos descritos en las solicitudes de patente francesa 2.668.080, 2.734.496, 2.756.195, 2.762.317, 2.784.680, 2.784.904, 2.791.565, 2.790.977, 2.807.435 y 2.804.432.

Como ejemplos de tensioactivos espumantes y/o detergentes que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se puede citar: los tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos tópicamente aceptables habitualmente utilizados en este ámbito de actividad.

Entre los tensioactivos aniónicos que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se citarán especialmente las sales de metales alcalinas, las sales de metales alcalinotérreos, las sales de amonio, las sales de aminas, las sales de aminoalcoholes de los siguientes compuestos: los alquileteres sulfatos, los alquilsulfatos, los alquil-amidoétersulfatos, los alquil-arilpoliétersulfatos, los monoglicéridos sulfatos, los alfaolefinasulfonatos, las parafinas sulfonatos, los alquillfosfatos, los alquilleterfosfatos, los alquilsulfonatos, los alquil-amidesulfonatos, los alquil-

arilsulfonatos, los alquillcarboxilatos, los alquillsulfosuccinatos, los alquilétersulfosuccinatos, los alquil-amidasulfosuccinatos, los alquillsulfoacetatos, los alquillsarcosinatos, los acilisetionatos, los N-acitauratos y los acil-acilatos.

5 Entre los tensioactivos aniónicos que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se citarán también los derivados N-acilados de aminoácidos, péptidos, proteínas cuya cadena acil incluye de 8 a 16 átomos de carbono; las sales de ácidos grasos, las sales de ácidos de aceite de copra eventualmente hidrogenado.

10 Entre el tensioactivos anfóteros que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se citarán especialmente los alquilbetainas, los alquil-amidobetainas, los sultainas, los alquil-amidoalquillsulfobetainas, los derivados de imidazolininas, los fosfobetainas, los amfopoliacetatos y los amfopropionatos.

Entre los tensioactivos catiónicos que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se citarán especialmente los derivados de amonios cuaternarios.

15 Entre los tensioactivos no iónicos que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se citarán especialmente los alquillpoliglicósidos cuya cadena alquilo incluye de 8 a 16 átomos de carbono, los derivados de aceite de ricino, los polisorbatos, las amidas de copra, las N-alquilaminas o los óxidos de aminas.

20 Como ejemplos de agentes de textura que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar por ejemplo los derivados N-acilados de aminoácidos, tales como, por ejemplo, la lauroil lisina comercializada bajo la denominación de AMINHOPE™LL por la sociedad AJINOMOTO, el octenil starch succinato comercializado bajo la denominación de DRYFLO™ por la sociedad NACIONAL STARCH, el miristil poliglicósido comercializado por SEPPIC bajo la denominación de MONTANOV 14, las fibras de celulosa, las fibras de algodón, las fibras de quitosán, el talco, la sericita o la mica.

25 Como ejemplos de agentes opacificantes y/o nacarantes que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar por ejemplo el palmitato de sodio, el estearato de sodio, el hidroxiestearato de sodio, el palmitato de magnesio, el estearato de magnesio, el hidroxiestearato de magnesio, el monoestearato de etilenglicol, el diestearato de etilenglicol, el monoestearato de polietilenglicol, el diestearato de polietilenglicol y los alcoholes grasos.

30 Como ejemplos de tensioactivos espesantes y/o gelificantes que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar:

35 - Los ésteres grasos de alquillpoliglicósidos eventualmente alcoxilados, y muy especialmente los ésteres de metilpoliglicósido etoxilados tales como el PEG 120 metil glucosa trioleato y el PEG 120 metil glucosa dioleato comercializados respectivamente bajo las denominaciones GLUCAMATE™ LT y GLUMATE™ DOE120.

- Los ésteres grasos alcoxilados tales como el PEG 150 pentaeritritil tetraestearato comercializado bajo la denominación de CROTHIX™ DS53, PEG 55 propilenglicol oleato comercializado bajo la denominación de ANTIL™ 141.

40 - Los carbamatos de polialquilenglicoles de cadenas grasas tales como PPG 14 laureth isoforil dicarbamato comercializado bajo la denominación de ELFACOS™ T211, PPG 14 palmeth 60 hexil dicarbamato comercializado bajo la denominación de ELFACOS™ GT2125.

45 Como ejemplos de filtros solares que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar todos los que figuran en la Directiva cosmética 76/768/CEE modificada Anexo VII.

50 Como ejemplos de principio activo que se pueden asociar al compuesto de fórmula (I) o a la composición (C1) en las formulaciones cosméticas de uso tópico objeto de la presente invención, se pueden citar los compuestos que tienen una acción aclaradora o despigmentante tales como por ejemplo la arbutina, el ácido kójico, la hidroquinona, el ácido eláxico, la vitamina C, el magnesio ascorbil fosfato, los extractos de polifenoles, los derivados de polifenoles glicosilados tales como el Rosmarinil glucósido, los extractos de uva, los extractos de pino, los extractos de vino, los extractos de aceitunas, los extractos de marc, las proteínas N-aciladas, los péptidos N-acilados, los aminoácidos N-acilados, los hidrolizados parciales de proteínas N-aciladas, los aminoácidos, los péptidos, los hidrolizados totales de proteínas, los hidrolizados parciales de proteínas, los polioles (por ejemplo, la glicerina o el butilenglicol), la urea, el ácido pirrolidonecarboxílico o los derivados de este ácido, el ácido glicirrhético, el alfabisabolol, los azúcares o los derivados de los azúcares, los polisacáridos o sus derivados, los hidroxiácidos, por ejemplo el ácido láctico, las

55

5 vitaminas, los derivados de vitaminas tales como el Retinol, la vitamina E y sus derivados, los minerales, las enzimas, las coenzimas, tales como, la Coenzima Q10, las hormonas o "hormone like", los extractos de soja por ejemplo, Raffermin<sup>TM</sup>, los extractos de trigo por ejemplo Tensine<sup>TM</sup> o Gliadine<sup>TM</sup>, los extractos vegetales, tales como los extractos ricos en taninos, los extractos ricos en isoflavonas o los extractos ricos en terpenos, los extractos de algas de agua dulce o marinas, las ceras esenciales, los extractos bacterianos, los minerales, los lípidos en general, los lípidos tales como los ceramidas o los fosfolípidos, los activos que tienen una acción adelgazante tales como la cafeína o sus derivados, tal como el extracto de quinoa comercializado bajo la denominación de ADIPOLESS<sup>TM</sup>, tal como el extracto de pruche de Canadá comercializado bajo la denominación de SERENIKS<sup>TM</sup> 207, tal como la composición que incluye del Lauroil Prolina comercializado bajo la denominación de ADIPOSILIM<sup>TM</sup>, los activos que tienen una actividad antimicrobiana o una acción purificante frente a las pieles grasas tales como LIPACIDE<sup>TM</sup> PVB, los activos que tienen una propiedad energizante o estimulante tal como SEPITONIC<sup>TM</sup> M3 o Physiogénil<sup>TM</sup> pantenol y sus derivados tal como SEPICAP<sup>TM</sup> MP, los activos antiedad como SEPILIFT<sup>TM</sup> DPHP, LIPACIDE<sup>TM</sup> PVB, SEPIVINOL<sup>TM</sup>, SEPIVITAL<sup>TM</sup>, los activos hidratantes tal como SEPICALM<sup>TM</sup> S, SEPICALM<sup>TM</sup> VG y SEPILIFT<sup>TM</sup> DPHP, los activos antiedad "anti-fotoenvejecimiento", los activos protectores de la integridad de la unión dermo-epidérmica, los activos que aumentan la síntesis de los componentes de la matriz extracelular, los activos que tienen una actividad adelgazante tal como la cafeína, la teofilina, el AMPc, el té verde, la salvia, la ginko biloba, la hiedra, la castaña de Indias, el bambú, el ruscus, el pequeño acebo, el centel-a asiática, el brezo, la ulmaina, el fuco, el romero, el sauce, activos que crean una sensación de "calor" sobre la piel tales como los activadores de la microcirculación cutánea (por ejemplo los nicotinatos) o los productos que crean una sensación de "frescura" sobre la piel (por ejemplo el mentol y los derivados).

La invención tiene también por objeto un compuesto de fórmula (I) o una composición (C1) tales como se definen anteriormente, para el empleo de un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal y más especialmente un compuesto de fórmula (I) o una composición (C1) tales como se definen anteriormente, para su utilización en un método de tratamiento terapéutico de la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano o animal, y más concretamente un método de tratamiento terapéutico de los cercos, de las bolsas periorbitales y/o de las piernas pesadas.

El estudio experimental siguiente ilustra la invención sin por ello limitarlo.

#### **Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I) según la invención**

##### **Ejemplo 1: preparación de una composición A que incluye los compuestos de fórmulas (Ia1) y (Ib1).**

30 Se introducen 400,0 gramos de prolina o sea un equivalente molar en una mezcla de 1600 gramos constituida por 1440 gramos de agua y de 160 gramos de isopropanol comprendidos en un reactor de vidrio de doble pared, en el cual circula un fluido transmisor de calor, provisto de una agitación eficaz y de un dispositivo de burbujeo de nitrógeno en el fondo de reactor, a una temperatura de 20°C. El pH del medio así preparado se ajusta a un valor de pH de 10 por adición de una solución de sosa a 30%. 450 gramos de cloruro de octanoilo o sea 0,8 equivalente muela se añaden a continuación progresivamente sobre el medio a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C, de tal modo que controle la exotermia; se añade en paralelo una solución de sosa a 30% al medio de manera que se mantenga el valor del pH del medio en un valor comprendido entre 10 y 10,5.

Al final de la adición del cloruro de octanoilo, el medio de la reacción se mantiene bajo agitación durante un tiempo de 2 horas. El medio de la reacción se lleva a continuación a una temperatura de 70°C bajo agitación y se introduce progresivamente a continuación una cantidad de 724 gramos de una solución ácida de ácido fosfórico al 75% de tal modo que se obtenga un valor de pH del medio de la reacción de aproximadamente 2,0. Se detiene la agitación y se decanta la fase acuosa del medio y a continuación se sustrae. Se lava a continuación la fase orgánica que permanece en el reactor con una cantidad de 3000 gramos de agua a temperatura ambiente bajo agitación. Se sustrae la fase acuosa por el fondo del reactor y se repite la fase de lavado tal como se describe anteriormente una vez suplementaria. Al final del lavado, la fase orgánica se seca por destilación bajo vacío del agua residual.

Se introduce una cantidad de 90 gramos de isosorbide o sea un equivalente molar de isosorbide en el reactor que incluye 161 gramos del medio de la reacción secado, agitado y llevado a una temperatura de 120°C. Cuando la mezcla es bien dispersada, se introduce en el reactor una cantidad de 0,6 gramos de ácido sulfúrico a 98%, y se lleva la mezcla resultante a una temperatura de 125°C, bajo un vacío parcial con un burbujeo de nitrógeno regular introducido por el fondo del reactor. La mezcla de la reacción se mantiene a continuación durante una duración de 24 horas bajo agitación y a 125°C, luego se neutraliza por adición de una solución de sosa a 30% de tal modo que se obtenga un valor de pH de 5% del medio de la reacción comprendido entre 3,0 y 6,0. Se vacía a continuación el medio de la reacción y las características analíticas de la composición A medidas son las siguientes:

**Índice ácido** (según NFT 60-204) = 85,8

55 pH 5% de la composición A en el agua (según el método NFT 73-206) = 3,3

**Índice de Hidroxilo** (según US Pharmacopeia XXI NF XVI de 01/011985) = 214,7

**Índice de éster** (calculado por la diferencia entre el índice de saponificación medido según el método NFT 60-110 y el índice de ácido medido según el método NFT 60-204) = 65,3

**Ejemplo 2: preparación de una composición B que incluye los compuestos de fórmulas (Ia2) y (Ib2).**

5 Se emplea el modo operativo del procedimiento descrito en el ejemplo 1 para un equivalente molar de prolina, 0,8 equivalente molar de cloruro de undecilonoilo y un equivalente molar de isosorbide para obtener la composición B cuyas características analíticas son las siguientes:

**Índice ácido** (según NFT 60-204) = 78,4

pH 5% de la composición B en el agua (según el método NFT 73-206) = 4,2

**Índice de Hidroxilo** (según US Pharmacopeia XXI NF XVI de 01/011985) = 191,7

10 **Índice de éster** (calculado por la diferencia entre el índice de saponificación medido según el método NFT 60-110 y el índice de ácido medido según el método NFT 60-204) = 67,8

**Ejemplo 3: preparación de una composición D que incluye los compuestos de fórmulas (Ia3) y (Ib3).**

15 Se emplea el modo operativo del procedimiento descrito en el ejemplo 1 para un equivalente molar de prolina, 0,8 equivalente molar de cloruro de hexadecanoilo y un equivalente molar de isosorbide para obtener la composición D cuyas características analíticas son las siguientes:

**Índice ácido** (según NFT 60-204) = 64,1

pH 5% de la composición D en el agua (según el método NFT 73-206) = 4,8

**Índice de Hidroxilo** (según US Pharmacopeia XXI NF XVI de 01/011985) = 166,9

20 **Índice de éster** (calculado por la diferencia entre el índice de saponificación medido según el método NFT 60-110 y el índice de ácido medido según el método NFT 60-204) = 55,4.

**Ejemplo 4: preparación de una composición E que incluye los compuestos de fórmulas (Ia4) y (Ib4).**

Se emplea el modo operativo del procedimiento descrito en el ejemplo 1 para un equivalente molar de valina, 0,8 equivalente molar de cloruro de hexadecanoilo y un equivalente molar de isosorbide para obtener la composición D cuyas características analíticas son las siguientes:

25 **Índice ácido** (según NFT 60-204) = 12,3

pH 5% de la composición E en el agua (según el método NFT 73-206) = 7,5

**Índice de Hidroxilo** (según US Pharmacopeia XXI NF XVI de 01/011985) = 100,2

**Índice de éster** (calculado por la diferencia entre el índice de saponificación medido según el método NFT 60-110 y el índice de ácido medido según el método NFT 60-204) = 96,2

30 **Ejemplo 5: preparación de una composición F que incluye los compuestos de fórmulas (Ia5) y (Ib5).**

Se emplea el modo operativo del procedimiento descrito en el ejemplo 1 para un equivalente molar de valina, 0,8 equivalente molar de cloruro de octanoilo y un equivalente molar de isosorbide para obtener la composición F cuyas características analíticas son las siguientes:

**Índice ácido** (según NFT 60-204) = 43,7

35 pH 5% de la composición F en el agua (según el método NFT 73-206) = 4,0

**Índice de Hidroxilo** (según US Pharmacopeia XXI NF XVI de 01/011985) = 181,4

**Índice de éster** (calculado por la diferencia entre el índice de saponificación medido según el método NFT 60-110 y el índice de ácido medido según el método NFT 60-204) = 99,3

40 **Evaluación del efecto de compuestos y composiciones según la invención sobre la producción de ATP intracelular en cultivos de células endoteliales que hayan sido sometidos a un estrés oxidativo.**

Protocolo

Se siembran algunas células HUVEC (Human Umbilical Vein Endotelial Cells en lengua inglesa) al paso R3 a 2000 células/pocillos en placas que incluyen 96 pocillos.

Las células se cultivan a continuación en medio EGM-2 (Endotelial Growth Medium en lengua inglesa), comercializado por la sociedad Lonza, durante 7 días a una temperatura de 37°C bajo 5% de CO<sub>2</sub>.

Los medios de cultivo entonces son sustituidos por el medio EGM-2, que contienen las diluciones de los compuestos y composiciones que se deben ensayar.

5 Se preparan también algunos testigos (T) sustituyendo medios de cultivo por el único medio EGM-2.

Las células presentes en el medio EGM-2 y asociadas a las diluciones de los compuestos y composiciones que se deben ensayar, así como los testigos (T) se incuban a continuación durante un tiempo de 24 horas a una temperatura de 37°C.

10 A raíz de esta incubación, los medios de las células asociadas a las diluciones de los compuestos y composiciones que se deben ensayar y los medios de los testigos (T) son sustituidos por un medio de EGM-2 suplementado en agua oxigenada a una concentración de 0,8 milimoles por litro.

Se tendrán en cuenta a continuación “testigos (T1)” los medios de los testigos (T) suplementados en agua oxigenada y “testigos (T)” los medios de los testigos (T) no suplementados en agua oxigenada.

15 Las células asociadas a las diluciones de los compuestos y composiciones que se deben ensayar, los testigos (T) y los testigos (T1) se incuban a continuación durante 10 minutos a una temperatura de 37°C, luego se aclaran con la solución tampón fosfato PBS (Phosphate Buffer Saline).

La cantidad de ATP intracelular y la cantidad de proteínas producidas por las células asociadas a las diluciones de los compuestos y composiciones que se deben ensayar, los testigos (T) y los testigos (T1) se evalúan después de la lisis de los tamices moleculares en presencia de un tampón de lisis.

20 La cantidad de ATP es cuantificada por el método luminométrico, empleado por medio de un lector de placas luminómetro de marca FLUOROSKAN ASCENT FL™ comercializado por la sociedad LABSYSTEMS, y la cuantificación de las proteínas se realiza con la ayuda del método BCA. Este último método permite normalizar las cantidades de ATP dosificadas y evaluar la citotoxicidad de cada condición experimental.

Se fijó un umbral máximo de citotoxicidad en 80% del grupo testigo.

25 Los resultados se expresan en milimoles de ATP producido por miligramo de proteínas producidas y se realizó el estudio estadístico de los resultados con la ayuda del ensayo T de Student bilateral de variación desigual.

Los efectos evaluados sobre las células asociadas a las diluciones de los compuestos y composiciones que se deben ensayar, los testigos (T) y los testigos (T1) se realizaron sobre dos experimentos independientes y los resultados presentados corresponden a la media de los dos ensayos.

30 Para cada condición experimental, se aplicaron las estadísticas más restrictivas. Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla 1:

Composición sometida a ensayo	Concentración (% p/v) con respecto al extracto seco)	Cantidad de ATP producida (moles de ATP/mg de proteínas)
Testigo (T)	-	0,045
Testigo (T1)	-	0,016
Composición A	0,0001%	0,021
Composición B	0,000025%	0,022
Composición B	0,00005%	0,023
Composición D	0,00005%	0,025
Composición D	0,0005%	0,022
Composición E	0,00005%	0,020
Composición F	0,00005%	0,021
Composición F	0,0005%	0,023

**Tabla 1**

El estrés oxidativo obtenido por la adición de agua oxigenada sobre las células testigo (T) induce una disminución del 64% del ATP producida por las células endoteliales (células testigo (T1). Este resultado valida así las condiciones del ensayo experimental empleado.

5 Cuando las células endoteliales se asocian a la composición A, la cantidad de ATP producida por dichas células endoteliales está en aumento de 31,25% con respecto a las células testigo (T1) sometidas al mismo estrés oxidativo.

Cuando las células endoteliales se asocian a las composiciones A a F, las cantidades de ATP producidas por dichas células endoteliales están en aumento de 25% (para la composición E) a 56,2% (para la composición D sometida a ensayo a 0,00005%) con respecto a las células testigo (T1) sometidas al mismo estrés oxidativo.

10 Ninguna de las composiciones sometidas a ensayo indujo citotoxicidad significativa según el ensayo BCA empleado con el equipo "BC-assay" comercializado por la sociedad Interchim.

Se desprende que las composiciones según la invención que incluye los compuestos según la invención permiten ralentizar la reducción de la producción de ATP por las células endoteliales sometidas a estrés oxidativo.

### **III referencias bibliográficas citadas en la descripción**

(1) Chang et al: "Aging and survival of cutaneous microvasculature", J. Invest Dermatol. 2002 May; 118 (5): 752-8.

15 (2) Chung et al: "Differential effects of fotoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin" Arco Dermatol. 2002 Noviembre; 138 (11): 1437-42.

(3) Toyoda et al: "Ultrastructural characterization of microvasculature in fotoaging" J. Dermatol SCI. 2001 Aug; 27 Suppl 1: S32-41.

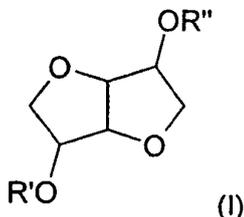
20 (4) Janssens, "effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells", in British Journal of Pharmacology (2000) 130,1513-1524

(5) M. Okada et al J. Appl. Polim. Sci., 2001, 81 (11), páginas 2721-2734.

(6) Z. Gomurashvili et al J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem., 2000, A 37 (3), 215-227

**REIVINDICACIONES**

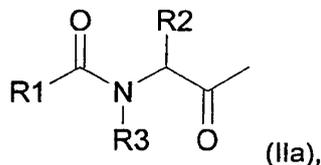
1.- Compuesto de fórmula (I):



5

en la cual R' y R'', idénticos o diferentes, representan:

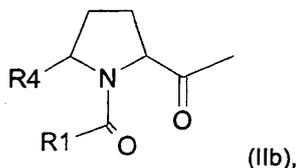
- bien sea un átomo de hidrógeno;
- o bien un radical monovalente de fórmula (IIa):



10 en la cual:

- R1 representa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que incluye de 7 a 30 átomos de carbono,
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical elegido entre los radicales metilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil propilo, hidroximetilo, 1-hidroxi etilo, tiometilo, 2-metilto etilo, 4-aminobutilo, 3-guanidino propilo, 3-urédido propilo, (1-amino carbonil) metilo, carboxi metilo, 2-carboxi etilo, 2 (amino carbonil) etilo, bencilo, 4-hidroxi bencilo, 3,4-dihidroxi bencilo, [1H-indol-3-il] metilo, (1H-imidazol-4-il) metilo, 3-amino propilo, y
- R3 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- o bien un radical monovalente de fórmula (IIb):

15



20 en la cual:

- R1 es tal como se define en la fórmula (IIa) y
- R4 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo,

quedando entendido que al menos uno de los radicales R' o R'' no representa un átomo de hidrógeno y que cuando ningún de los radicales R' y R'' no representa un átomo de hidrógeno, R' y R'' son idéntico.

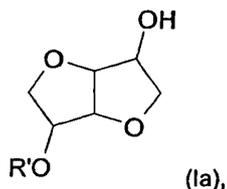
25 2.- Compuesto de fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1, en la cual el radical R1 incluye de 7 a 22 átomos de carbono.

3.- Compuesto de fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual los radicales R' y R'', idénticos o diferentes, representan:

- Bien sea un átomo de hidrógeno;

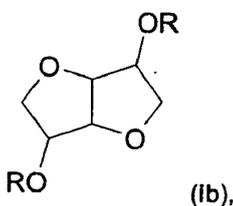
- o bien un radical monovalente de fórmula (IIa), en la cual R1 y R3 son tal como se define anteriormente y R2 representa un radical elegido entre los radicales metilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil propilo o bencilo,
- o bien un radical monovalente de fórmula (IIb), en la cual R1 es tal como se define anteriormente y R4 representa un átomo de hidrógeno.

5 4.- Compuesto de fórmula (Ia):



que corresponde a la fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual R' representa un átomo de hidrógeno.

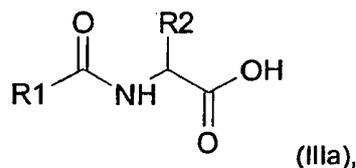
5.- Compuesto de fórmula (Ib):



10 que corresponde a la fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual los radicales R' y R'' son idénticos y están representados por el radical R.

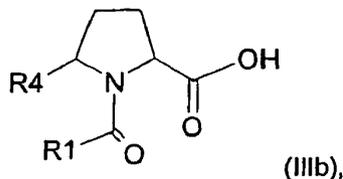
6.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que incluye:

- 15
- Una etapa a) de esterificación:
  - Bien sea de un compuesto de fórmula (IIIa):

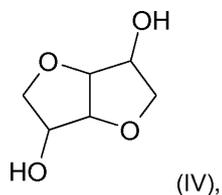


en la cual R1 y R2 son tal como se definen en la fórmula (IIa),

- O bien de un compuesto de fórmula (IIIb):



20 en la cual R1 y R4 son tal como se definen para la fórmula (IIb), con el isosorbide de fórmula (IV):

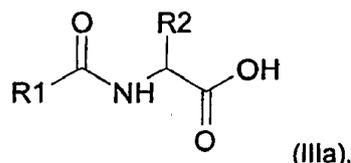


para obtener, bien sea el compuesto de fórmula (Ia), o bien el compuesto de fórmula (Ib), o bien una mezcla (M) del compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (Ib); y en caso necesario o si se desea,

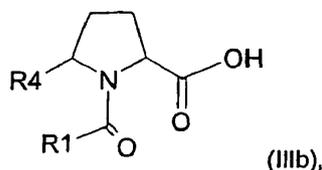
- Una etapa b) de separación de los compuestos de fórmula (Ia) y de fórmula (Ib), a partir el de dicha mezcla (M) obtenida a la etapa (a).

5 7.- Método de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que incluyen:

- Una etapa a1) de esterificación, bien sea de un compuesto de fórmula (IIIa)



10 en la cual R1 y R2 son tal como se definen en la fórmula (IIa), bien sea de un compuesto de fórmula (IIIb)

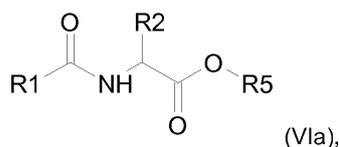


en la cual R1 y R4 son tal como se definen para la fórmula (IIb), con un alcohol de fórmula (V):



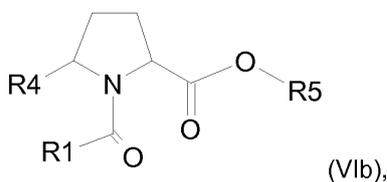
15 en la cual R5 representa un radical alifático lineal que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, para formar:

- un compuesto de fórmula (VIa):



en la cual R1, R2 y R5 son tal como se definen anteriormente,

- un compuesto de fórmula (VIb):



20 en la cual R1, R4 y R5 son tal como se definen anteriormente;

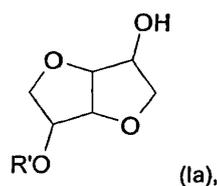
- Una etapa a2) de trans-esterificación del compuesto de fórmula (VIa) o del compuesto de fórmula (VIb) obtenido en la etapa a1), por reacción con el isosorbide de fórmula (IV), para obtener, bien sea el compuesto de fórmula (Ia), o bien el compuesto de fórmula (Ib), o bien una mezcla (M) del compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (Ib); y en caso necesario o si se desea,

25

- El empleo de la etapa b) tal como se define en la reivindicación 6.

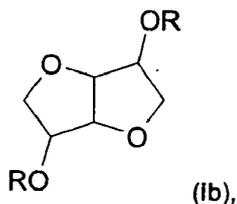
8.- Composición (C1) que incluye para un 100% de su peso:

- De 99% en peso a 20% en peso de al menos un compuesto de fórmula (Ia)



que corresponde a la fórmula (I) tal como se definen en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual R' representa un átomo de hidrógeno;

- De 1% en peso a 80% en peso de al menos un compuesto de fórmula (Ib):



5 que corresponde a la fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual los radicales R' y R'' son idénticos y están representados por el radical R.

10 9.- Formulación cosmética de uso tópico caracterizada por que comprende al menos un excipiente cosméticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) tal como se define en una o en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o de la composición (C1) tal como se define en la reivindicación 8.

10.- Compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o composición (C1) tal como se define en la reivindicación 8, para el empleo de un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

15 11.- Compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o composición (C1) tal como se define en la reivindicación 8, para su utilización en un método de tratamiento terapéutico de la hipoxia de las células endoteliales del cuerpo humano o animal.

20 12.- Compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquier de las reivindicaciones 1 a 5, o composición (C1) tal como se define en la reivindicación 8, para su utilización en un método de tratamiento terapéutico tal como se define en la reivindicación 11 destinada al tratamiento terapéutico de los cercos, de las bolsas perioculares y/o de las piernas pesadas.