

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 043**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

C07D 339/04 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09164395 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2168567**

54 Título: **Utilizaciones de compuestos ditiolanos para la fotoprotección de la piel, compuestos ditiolanos y composiciones que los contienen**

30 Prioridad:

24.09.2008 FR 0856414

28.11.2008 FR 0858078

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

10.03.2016

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)

14, RUE ROYALE

75008 PARIS, FR

72 Inventor/es:

MARAT, XAVIER;

LUCET-LEVANNIER, KARINE y

MARROT, LAURENT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 563 043 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

Utilizaciones de compuestos ditiolanos para la fotoprotección de la piel, compuestos ditiolanos y composiciones que los contienen

5 La presente invención se refiere a la utilización de compuestos ditiolanos particulares de fórmula (I) en composiciones útiles en el campo del tratamiento o de la prevención de los trastornos inducidos por un estrés oxidativo, en particular provocados por la radiación solar, y a las composiciones que lo contienen.

10 La piel es el órgano más externo de nuestro cuerpo y, por lo tanto, es el primer objetivo del estrés medioambiental, que representan muy particularmente las radiaciones ultravioletas de la luz sola, UVB y UVA. En efecto, la exposición aguda o crónica al sol se conoce por inducir unos efectos biológicos y clínicos perjudiciales sobre el organismo.

15 Los daños cutáneos relacionados con una exposición crónica (radiación repetida) o aguda (radiación fuerte) a los UV-A o a los UV-B han sido bien estudiados; se sabe en particular que:

- 20 • los UV-B (290-300 nm; el 5% de los UV totales), de longitudes de ondas más energéticas, afectan sobre todo las células epidérmicas (queratinocitos), actuando a nivel del ADN;
- los UV-A (320-400 nm; el 95% de los UV totales), más penetrantes, alcanzan las células dérmicas tales como los fibroblastos y actúan por medio de la generación de radicales libres;
- 25 • además, una exposición prolongada a las radiaciones ultravioletas tiene por efecto una estimulación de la expresión de colagenasas, particularmente de la metaloproteinasa matricial de tipo 1 (MMP-1).

En los planos celulares y moleculares, el impacto de las radiaciones UVB y UVA induce diversas reacciones, incluyendo la inducción directa e indirecta de lesiones al ADN.

30 Entre la inducción directa de lesiones al ADN, algunas son específicas de las radiaciones UV, como los dímeros de pirimidinas y los 6,4 fotoproductos. En caso de error durante la reparación por los sistemas enzimáticos especializados (nucléotide excision repair NER, o global excision repair GER), pueden ser responsables de mutaciones que son en sí mismas el origen de procesos tumoral es que llevan al desarrollo de cánceres cutáneos. Se encuentra, de hecho, en las células procedentes de estos tumores una incidencia muy elevada de mutaciones características del impacto de las UV solares. Estas lesiones al ADN son también el origen de procesos apoptóticos que inducen la formación de células características en la epidermis que son las células de quemaduras solares ("sunburn cells"). Se señala también que las UV son responsables en el plano celular de la generación de especies reactivas del oxígeno, que son el origen de numerosos efectos biológicos como la inducción de daños oxidativos en el ADN (8 oxo guanina) o de numerosos genes.

40 Finalmente además de los efectos descritos principalmente en los dos tipos celulares principales de la piel que son los queratinocitos que forman la epidermis estratificada y diferenciada, y los fibroblastos responsables de la síntesis y de la renovación de la matriz extracelular dérmica, los UV tienen también un impacto sobre las células de Langerhans, que tienen una función inmunitaria de presentación del antígeno.

45 Los efectos perjudiciales de los UV en la piel (eritema, fotocarconogenesis, fotoenvejecimiento, foto-inmunosupresión, etc.) son inducidos por una acción directa de los UV sobre algunos cromóforos celulares como el ADN, pero también por una acción indirecta. La energía transportada por los UV es, en efecto, capaz de iniciar la formación de especies activadas del oxígeno (EAO), como el oxígeno singlete y el anión superóxido, por medio de una reacción de fotosensibilización que implica unos fotosensibilizantes endógenos tales como las riboflavinas, las bilirrubinas, la feomelanina y los derivados porfirínicos. El oxígeno singlete y el anión superóxido serán objeto de una cascada de reacciones que conllevan la producción de otros EAO como el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilos. Los EAO así generados, que dañan el ADN, las membranas celulares y algunas proteínas (enzimas, factores de transcripción, etc.).

55 Las células están equipadas de una defensa antioxidante enzimática (superóxidos dismutasas Cy-Zn y Mn, catalasas, glutatión peroxidadas, etc.) y no enzimática (vitaminas E y C, tioles, entre ellos el glutatión, β -caroteno, oligoelementos, etc.) cuyo papel es mantener el potencial redox intracelular, pero esta capacidad de defensa puede ser superada durante un estrés oxidativo intenso.

60 El tripéptido glutatión (γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina o GSH) es el más ubicuo y abundante de los tioles no proteínicos de bajo peso molecular. La mayor parte del GSH intracelular se encuentra en forma reducida (GSH). El glutatión-disulfuro (GSSG) representa menos del 0,5% del GSH total. En la mayoría de las células animales, la concentración del GSH está comprendida entre 1 y 10 mM, mientras que es del orden de 0,5 y 10 μ M en el plasma. La función tiol localizada en el resto de cisteína le confiere un potencial redox (aproximadamente -230 mV)

65

preponderante en los fenómenos metabólicos de oxidorreducción. Sus propiedades reductoras y nucleófilas desempeñan un papel importante en la protección contra las alteraciones oxidantes de los lípidos, de las proteínas y de los ácidos nucleicos. En situación de estrés oxidante, su papel de protector y desintoxicante resulta principalmente de su función de coenzima de las glutatión peroxidasas y de las glutatión-S-transferasas. Es también objeto de interacciones sinérgicas con otros componentes del sistema de protección antioxidante tales como la vitamina C, la vitamina E, y las superóxido-dismutasas.

La disminución del nivel de glutatión afectará por lo tanto al balance celular redox. Es conocido en particular que una exposición a los UV conlleva una depleción del porcentaje de GSH intracelular que aumenta así la sensibilidad de las células frente al estrés oxidativo.

La piel puede ser protegida de los efectos nefastos de la radiación UV por la utilización de filtros solares. Estos productos contienen unas moléculas que absorben las longitudes de onda nocivas antes de que alcancen la piel y la dañen, previniendo así unos efectos agudos y crónicos de una exposición a los UV.

Sin embargo, los filtros solares no tienen una acción global. A partir del momento en el que no existen filtros que permitan una absorción total de las longitudes de ondas nocivas (UVB, UVA y UVA largo), una estrategia de fotoprotección basada en la inducción de los sistemas de defensa antioxidante endógeno, ofrece unas perspectivas interesantes.

Por lo tanto, existe una necesidad real de encontrar unas soluciones complementarias en este campo a fin de reconstituir y/o preservar el porcentaje de glutatión endógeno después de la exposición a los UV. Esto se puede considerar mediante la estimulación por un activo de los sistemas naturales endógenos de defensa y/o de reparación celular después de un estrés UV.

El ácido lipoico o tioctico (1,2-ditiaciclo-pentan-3-valérico) es un ditiol endógeno ampliamente encontrado en las plantas y los animales. Es una coenzima del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono en los complejos multienzimáticos mitocondriales tales como la piruvato-deshidrogenasa y la α -cetoglutarato-deshidrogenasa. El ácido lipoico incrementa también el porcentaje celular de glutatión por regeneración del glutatión oxidado (GSSG) y el aumento de la actividad de γ -glutamylcisteína ligasa (enzima que controla la síntesis de GSH).

Se conocen en las solicitudes EP0869126 y JP2000169371 unos compuestos ditiolanos que mejoran la actividad de la glutatión reductasa, para el tratamiento o la prevención de los trastornos inducidos por un estrés oxidativo.

Se conocen de la solicitud WO2008/058999 unos compuestos ditiolanos siloxánicos o silánicos que permiten aumentar el porcentaje de glutatión después de la depleción UV inducida, en particular el compuesto 5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-[3-(trimetilsilil)propil]pentanamida y el compuesto 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato de (trimetilsilil)metilo. Sin embargo, la protección aportada por estos activos frente a la depleción del GSH inducida por los UV diarios no es todavía totalmente satisfactoria.

La solicitante ha descubierto ahora que ciertos compuestos ditiolanos de fórmulas (I) particulares, que se definirán en detalle a continuación, permiten aumentar de manera significativa el porcentaje de glutatión después de la depleción UV inducida con respecto a los compuestos ditiolanos de la técnica anterior, y poder así reforzar y/o preservar la protección antioxidante natural de la piel frente al estrés oxidativo causado en particular por las radiaciones UV.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización cosmética no terapéutica de al menos un compuesto ditiolano de fórmula (I) en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, con el objetivo de reforzar y/o preservar la protección antioxidante natural de la piel, en particular el sistema de defensa antioxidante endógeno frente al estrés oxidativo, en particular causado por las radiaciones UV.

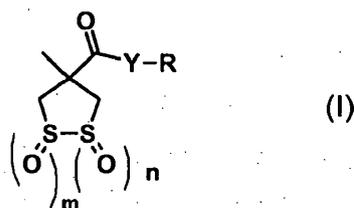
La presente invención tiene en particular por objeto la utilización cosmética de al menos un compuesto ditiolano de fórmula (I) en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, con el objetivo de reforzar y/o preservar el porcentaje de glutatión intracelular endógeno que aporta la protección antioxidante natural de la piel.

Por "piel" se entiende cualquier superficie cutánea del cuerpo humano, incluyendo la piel, la mucosa, la semi-mucosa, que incluye por lo tanto los labios, el cuero cabelludo así como los anexos de la piel, en particular las uñas, los pelos y el cabello.

Un "medio fisiológicamente aceptable" es, según la invención, o bien un medio cosmético o farmacéuticamente aceptable compatible con la piel, las mucosas, las uñas y/o los cabellos, o bien un medio administrable por vía oral.

Más adelante, en lo que sigue de la descripción, se definirán otros objetos de la invención.

Los compuestos ditiolanos conformes a la presente invención responden a la fórmula (I) siguiente:



en la que:

5 Y designa O, NR₁ o S

R₁ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo, saturado, lineal de C₁-C₂₀ o ramificado de C₃-C₂₀ o insaturado de C₂-C₂₀; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₈;

10 R designa un átomo de hidrógeno; o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₂₀ o ramificado de C₃-C₂₀ o insaturado de C₂-C₂₀; o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₈; o un grupo alquilo saturado de C₁-C₈ que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₈;

R posee eventualmente un o varios sustituyentes seleccionados entre OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂ en los que:

20 R₂ designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅ o insaturado de C₂-C₅, o un grupo fenilo;

25 R₃ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅ o insaturado de C₂-C₅; un grupo fenilo; un grupo acetilo. Cuando Y designa NR₁, R y R₁ pueden formar un anillo seleccionado entre pirrolidina, pirrolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y azepina

m = 0 o 1 o 2

n = 0 o 1 o 2

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

35 Las sales de los compuestos descritos en la presente invención comprenden unas sales no tóxicas convencionales de dichos compuestos tales como los formados a partir de ácidos orgánicos o minerales. A título de ejemplo, 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. Se pueden citar también las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o varios grupos ácido carboxílico, sulfónico o fosfónico. Puede tratarse de ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos o también de ácidos aromáticos. Estos ácidos pueden comprender además uno o más heteroátomos seleccionados entre O y N, por ejemplo en forma de grupos hidroxilo. Se pueden citar en particular el ácido propiónico, el ácido acético, el ácido tereftálico, el ácido cítrico y el ácido tártrico. Las sales de bases orgánicas o minerales tales como las sales de trietanolamina, de aminopropanodiol, de sodio, de zinc.

45 Los solvatos aceptables para el uso no terapéutico 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 debidos a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados como el etanol o el isopropanol.

Los isómeros ópticos son en particular los enantiómeros y los diaestereoisómeros.

50 De manera preferida, los grupos alcoxi son lineales de C₁-C₄ y más preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y aún más preferiblemente metoxi.

55 De manera preferida, los grupos hidrocarbonados son unos alquilos lineales o ramificados y se pueden seleccionar entre: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tertio-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, docecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo.

De manera más preferida, los grupos hidrocarbonados son unos radicales alquilos lineales o ramificado saturados de C₁-C₈: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tertio-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo.

Preferentemente, los compuestos de la fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa S, O, NR₁

5 R₁ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₁₀ o ramificado de C₃-C₁₀;

10 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₂₀ o ramificado de C₃-C₂₀; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₃; un grupo alquilo saturado de C₁-C₅ que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₃; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C₁-C₅ sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂ en los que:

15 R₂ designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅ o insaturado de C₂-C₅,

20 R₃ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅; un grupo fenilo; un grupo acetilo;

cuando Y = NR₁, R y R₁ pueden formar un anillo pirrolidina,

n = 0 o 1 o 2

25 m = 0 o 1 o 2

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) tienen los significados siguientes:

30 Y designa O o NR₁;

35 R₁ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₁₀ o ramificado de C₃-C₁₀;

40 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₁₀ o ramificado de C₃-C₁₀; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado de C₁-C₃ que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C₁-C₄ sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OR₂, SR₂; NR₂R₃, COOR₂ en los que:

45 R₂ designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅,

R₃ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅;

n = 0 o 1 o 2

50 m = 0 o 1 o 2

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

55 Aún más preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa NR₁

60 R₁ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₄;

R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₁₀ o ramificado de C₃-C₁₀; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado, lineal, de C₁-C₄ sustituido por un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH, OMe; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C₁-C₄ sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados de entre OH, NHAc, SR₂, COOR₂, siendo R₂ un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C₁-C₄;

65

$n = 0$ o 1 o 2 , $m = 0$ o 1 o 2

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

5 Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa NH

10 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1-C_{10} o ramificado de C_3-C_{10} ; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado, lineal, de C_1-C_4 sustituido por un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH, OMe; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C_1-C_4 sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH, NHAc, SR_2 , $COOR_2$, siendo R_2 un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C_1-C_4 ;

15 $n = 0$ o 1 o 2 ;

$m = 0$ o 1 o 2 ;

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

20

Aún más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa NH

25 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1-C_{10} o ramificado de C_3-C_{10} ;

$n = 0$ o 1 o 2 ;

30 $m = 0$ o 1 o 2 ;

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

De manera preferida, $Y = O$, NR1.

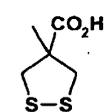
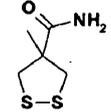
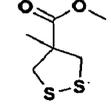
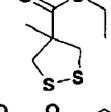
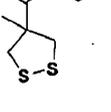
35

De manera más preferida, $Y = NR1$.

De manera aún más preferida, $Y = NH$.

40 De manera muy preferida, $R = H$ o un radical alquilo en $C1-C8$.

Entre los compuestos de la fórmula (I), se utilizan preferentemente los compuestos siguientes

N°	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
3		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de metilo
4		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de etilo
5		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de propilo

ES 2 563 043 T3

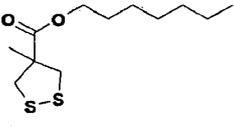
N°	Estructura	Nombre químico
6		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de bencilo
7		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida de N-metilo
8		Ácido {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino}acético
9		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de octilo
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
11		N-butil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
12		2-[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo
13		S-[2-(acetilamino)etil]-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato
14		N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
15		N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
16		N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

ES 2 563 043 T3

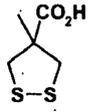
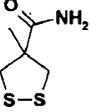
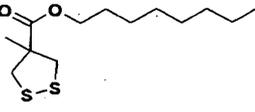
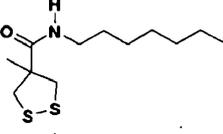
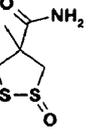
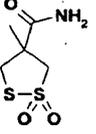
N°	Estructura	Nombre químico
17		N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
18		N,N-dietil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
19		2-(acetilamino)-3-[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil]propanoato de metilo
20		S-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carbotioato
21		[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil]acetato de etilo
22		[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]pirrolidina
23		1-óxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
24		1,1-dióxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
25		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de etilo
26		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
27		1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

ES 2 563 043 T3

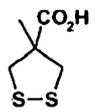
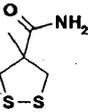
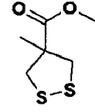
N°	Estructura	Nombre químico
28		1,1,2,2-tetraóxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
29		4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditiolan-4-carboxamida
30		4-metil-N-fenil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
31		N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
32		N-propil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
33		N-pentil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
34		N-hexil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
35		N-octil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
36		N-propil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
37		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de butilo
38		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de isopropilo
39		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de pentilo
40		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de hexilo

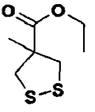
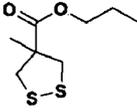
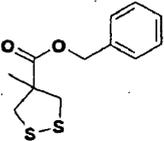
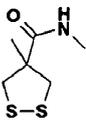
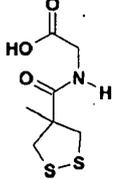
N°	Estructura	Nombre químico
41		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de heptilo

Entre estos compuestos, se prefieren más particularmente los compuestos siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
9		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de octilo
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
26		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
27		1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

5 Algunos de los compuestos conformes a la invención son conocidos por sí mismos. Se trata de los compuestos 1 a 8 siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico	CAS
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico	208243-72-5
2		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida	208243-73-6
3		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de metilo	208243-88-3

N°	Estructura	Nombre químico	CAS
4		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de etilo	208243-89-4
5		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de propilo	208243-90-7
6		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de bencilo	208243-73-6
7		N-metil 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida	208243-91-8
8		Ácido [[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]amino]acético	208243-74-7

Estos últimos se describen en la solicitud WO98/23606 y se utilizan en farmacología como agentes para reducir la glucosa o los lípidos en la sangre.

5 Los compuestos de la fórmula (I), con la excepción de los compuestos 1 a 8, son nuevos y constituyen otro objeto de la invención.

Otro objeto de la invención consiste en unas composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de la fórmula (I), con la excepción de los compuestos 1 a 8 tales como los definidos anteriormente.

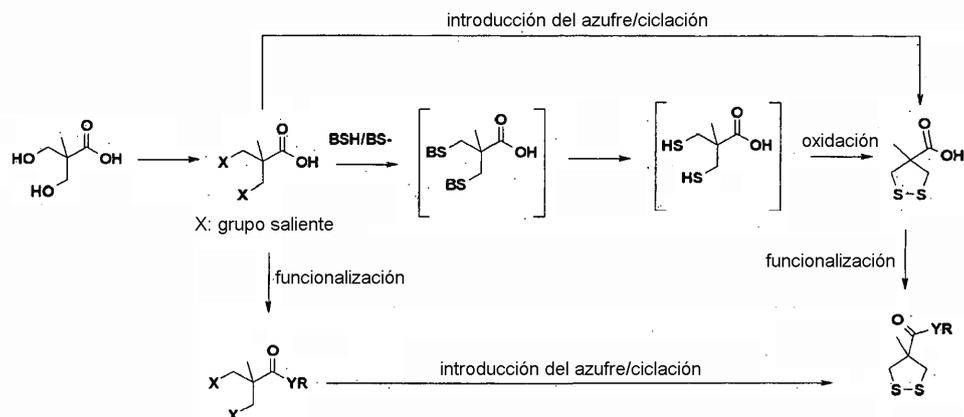
SÍNTESIS

15 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener según las vías descritas anteriormente y documentadas

- en la revista de Lene Teuber, Sulfur reports, 9(4), 257-349,1990 Naturally occurring 1,2-dithiolanos and 1,2,3-trititanes. Chemical and Biological Properties

20 - en la solicitud de patente EP 0 869 126 A1.

A partir del ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (CAS: 4767-03-7), por funcionalización de los hidroxilos en grupos salientes X (alquilo o arilo sulfonatos tales como mesilatos o tosilatos, o halógenos tales como el yodo, el bromo o el cloro) seguida de la introducción de azufre según el esquema de reacción siguiente:



Esta introducción del azufre puede efectuarse:

5 (i) en una etapa con la ayuda de disulfuro de metales (como el Na_2S_2) o de las sales de tetratiomolibdatos en unos disolventes polares próticos o apróticos (por ejemplo agua, DMF, metanol, acetonitrilo) para conducir al ditiolano.

(ii) o en dos etapas formando un intermedio di-tiol que, en presencia de un oxidante (oxígeno, DMSO, FeCl_3 , I_2 , Br_2 , yoduro de sodio, trifluoroacetatos de talio, triflato de plata, agua oxigenada, yoduro y peryoduro de sodio, hipoclorito de sodio, ferricianido de potasio, óxido de cromo) en medio neutro o básico conduce a la formación de ditiolano. En este caso, el di-tiol se obtiene por transformación (en medio básico o ácido) en un disolvente polar o apolar de una especie intermedia a través de unos derivados del ácido tioacético CH_3COSH (en presencia de base, por tiourea o NaSH , por la formación de ditiolulfonatos (sales de Bunte)).

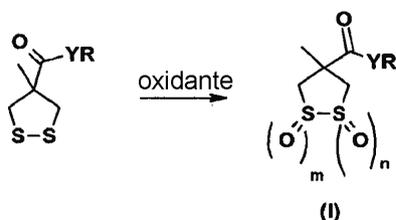
15 La funcionalización del ácido carboxílico COOH en función COYR puede efectuarse según los métodos clásicos de activación de los ácidos (descritos en Comprehensive Organic Transformation de R. LAROCK Wiley VCH Ed. en el capítulo Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives). Preferentemente, los métodos utilizados recomiendan el paso en cloruro de ácido (mediante la utilización de cloruro de tionilo o de oxalilo, o de 1-cloro-n.n.2-trimetil-1-propanamina) o por la formación de anhídrido mixto (con la ayuda de cloroformiato de alquilo) o la

20 utilización de carbodiimidas o de dietilcianofosfato (Phosphorus in organic synthesis-XI, Amino acids and peptides-XXI, Reaction of diethyl phosphorocyanidate with carboxylic acids. A new synthesis of carboxylic esters and amides, Tetrahedron, 32, 1976, 2211-2217). *

25 Los disolventes utilizados pueden ser polares o apolares, próticos o apróticos (por ejemplo tolueno, diclorometano, THF, DMF, acetonitrilo, agua, metanol, isopropanol).

Todas estas reacciones pueden efectuarse a temperaturas comprendidas entre -20 y 100°C .

30 La obtención de los productos de oxidación de los átomos de azufre de los ditiolanos de fórmula (I) (m y n diferentes de cero) puede efectuarse según el esquema de reacción siguiente



35 con la ayuda de oxidantes tales como el oxígeno, el agua oxigenada, el DMSO, el periodato de sodio, los perácidos orgánicos, los persulfatos inorgánicos, los permanganatos inorgánicos en presencia o no de catalizador (por ejemplo Na_2WO_4 , MoO_2Cl_2 , tricluro-oxo-bis-trifenilfosfin-renio). Las diferentes etapas de oxidación dependen de la estequiometría de los oxidantes utilizados. Los disolventes utilizables pueden ser el agua, la acetona, el diclorometano o el metanol.

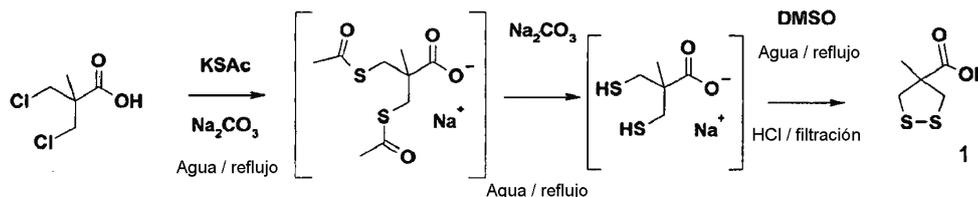
40 Estas oxidaciones se han descrito en los siguientes documentos:

- Oxydation of 1,2-Dithiolanes, Bernt Lindberg, Göran Bergson, Arkiv För Kemi, 1965, 23(31), 319-333.

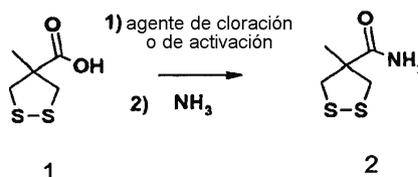
- Selective oxydation of sulfides to sulfoxides and sulfones at room temperature using H₂O₂ and a Mo(VI) salt as catalyst, Kandasamy Jeyakumar, Dillip Kumar Chand, Tetrahedrons Letters 47(2006), 4573-4576

5 - Rhenium-Catalyzed Oxidation of Thiols and Disulfides with Sulfoxides, Jeffrey B. Arterburn, Marc C. Perry, Sherry L. Nelson, Benjamin R. Dible, Mylena S. Holguin, J. Am. Soc., 119, 9309-9310, 1997

10 Ventajosamente, el compuesto 1 se puede obtener según la vía descrita a continuación a partir del ácido dicloro-pivalico siguiendo un procedimiento en un recipiente, finalizado por una precipitación.



15 Ventajosamente, el compuesto 2 se puede obtener a partir del compuesto 1, preferiblemente con la ayuda de cloroformiato de isobutilo o de cloruro de oxalilo.



20 La solicitante ha demostrado que los UV diarios (simulación de la luz del día UV media, concepto L'OREAL, Christiaens FJ *et al.*, Standard ultraviolet daylight for non extreme exposure conditions, Photochem Photobiol, 2005) conllevaba una disminución del porcentaje de GSH intracelular sobre unas células HaCaT (queratinocitos procedentes de un implante de piel humano adulto espontáneamente inmortalizado *in vitro*). Siendo la depleción máxima de 6 horas después de la exposición (disminución de aproximadamente el 40%) y vuelve al estado básico 24 horas después de la exposición a los UV diarios (UVD).

25 Los compuestos según la invención pueden prevenir y/o corregir esta depleción del GSH, pueden así "amplificar" los sistemas de defensas antioxidantes endógenos, a fin de preparar la piel para soportar mejor un estrés UV y ayudar a repararse. Su actividad se ha comparado con un compuesto de referencia, el ácido lipoico, conocido por aumentar el porcentaje de GSH.

30 La solicitante ha mostrado así que la capacidad de aumentar el porcentaje de GSH de los compuestos según la invención era muy superior a la del ácido lipoico medida en las mismas condiciones (véase el ejemplo 17).

35 La presente invención tiene en particular por objeto la utilización cosmética de al menos un compuesto ditiolano seleccionado entre los de la fórmula (I) en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, con el objetivo de reforzar y/o preservar el porcentaje de glutatión intracelular endógeno que aporta la protección antioxidante natural de la piel frente al estrés oxidativo causado en particular por las radiaciones UV.

40 Así, la utilización según la invención permite reforzar y/o preservar los sistemas de defensa antioxidante celular, en particular los sistemas de defensa antioxidante de las células de la piel. Las células de la piel son en particular los fibroblastos, los queratinocitos, las células de Langerhans.

45 Según una utilización ventajosa de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son útiles como agente fotoprotector de la piel.

Esta utilización puede ser útil en el caso de que la piel haya sufrido una exposición a la luz del día de una intensidad inferior a la dosis eritemal mínima y cuyos efectos no producen signos visibles sobre la piel o en el caso que los daños de los rayos UV sean visibles, por ejemplo mediante la aparición de enrojecimientos sobre la piel.

50 Por lo tanto, las alteraciones van de la simple incomodidad, tal como una sensación de calentamiento de la piel únicamente perceptible, por enrojecimientos, incluso irritaciones.

Así, los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para prevenir y/o tratar los estreses UV y/o unas sensaciones de calentamiento debidos a la radiación solar, en particular UVA y/o UVB.

5 Los compuestos de la fórmula general (I) son también útiles para la preparación de una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, destinada a la prevención y/o al tratamiento de alteraciones, tales como enrojecimientos e irritaciones cutáneas de la piel debidos a la radiación solar.

10 Los compuestos de la fórmula general (I) son también útiles para la preparación de una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, destinada a la prevención y/o al tratamiento de lesiones en el ADN debidas a la radiación solar, y prevenir así el desarrollo de cánceres, en particular cutáneos.

15 Los compuestos de la fórmula general (I) son también útiles para la preparación de una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, destinada al tratamiento de los trastornos de la piel y/o de las mucosas inducidos por una irradiación por las radiaciones UVA y/o UVB.

20 La irradiación o exposición solar se caracteriza por una exposición al sol, podrá en particular tratarse de una irradiación intensa que corresponde a una exposición al sol cenital o a radiaciones solares que varían en un ángulo de 30° alrededor de esta posición cenital y/o cuando la piel es sometida a una radiación UV capaz de inducir un eritema solar (rojez denominada comúnmente "golpe de sol") y definido por una dosis mínima eritemal (DME o MED). Esta dosis varía en función del fototipo del individuo y de la relación UVA/UVB.

25 La invención tiene en particular como objetivo prevenir o disminuir los daños inducidos en la piel, las mucosas y/o las faneras de un mamífero, en particular de un ser humano, por unas exposiciones cortas a dosis eritematosas de radiación solar.

Estas condiciones de exposición solar comprenden unas radiaciones UVA y/o UVB, a dosis de alrededor de la MED, en particular a una dosis superior o igual a 1 MED.

30 Como se explica más arriba, por su capacidad de aumentar el porcentaje de GSH, los compuestos de la fórmula (I) según la invención permiten la implantación de un sistema protector anti-oxidante cutáneo.

35 Asimismo, la utilización cosmética según la invención de al menos un compuesto ditiolano seleccionado entre los de la fórmula (I) en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, es particularmente muy adecuada para preparar la piel a una exposición solar.

En particular, la preparación de la piel a una exposición solar podrá ser realizada mediante la aplicación cotidiana sobre la piel de dicha composición cosmética durante una semana antes de la exposición solar y, preferentemente, durante dos semanas, hasta al menos una noche (entre 6 y 18 horas) antes de la exposición solar.

40 Que tengan un origen endógeno o exógeno, los radicales libres provocan unos desgastes oxidativos importantes, en particular en las membranas celulares (peroxidación de lípidos que provoca una degradación de la permeabilidad de las membranas), los núcleos de las células (destrucción del ADN) y los tejidos, en particular el tejido conjuntivo (degradación de las fibras de elastina y de colágeno, despolimerización de las fibras poliurónicas). Estos desgastes conducen en particular a una desecación y a una pérdida de firmeza y de elasticidad de la piel (Grinwald *et al.* 1980, Agren *et al.* 1997).

50 Los especialistas consideran actualmente que una de las causas del envejecimiento celular es la reducción de las capacidades de defensa contra los radicales libres y contra los fenómenos de oxidación (en particular la formación de iones superóxido) que ellos inician.

55 Así, de manera más general, los compuestos de la fórmula general (I) según la invención son útiles como compuestos antioxidantes indirectos para prevenir y/o limitar la formación de radicales libres y/o eliminar los radicales libres presentes en las células y pueden ser utilizados para cualquier trastorno cutáneo provocado por un estrés oxidativo.

Esta actividad de los compuestos de la fórmula general (I) está reforzada por la propiedad antioxidante intrínseca de estos compuestos unida a su función tiol.

60 Así, la utilización de los compuestos según la invención permite prevenir y/o tratar algunos signos clínicos del envejecimiento de la piel.

65 El envejecimiento es un fenómeno fisiológico natural cuyos signos clínicos pueden traducirse generalmente sobre la piel por la aparición de arrugas y pequeñas arrugas, por una relajación de los tejidos cutáneos y sub-cutáneos, por una pérdida de elasticidad cutánea y por una atonía de la textura de la piel. La pérdida de firmeza y de tonicidad de la piel, como las arrugas y pequeñas arrugas, se explica al menos en parte por una atrofia dérmica y también por una nivelación de la unión dermo-epidérmica; la piel es menos firme y más flácida, y el grosor de la epidermis

disminuye.

Otro signo clínico del envejecimiento es el aspecto seco y áspero de la piel que se debe esencialmente a una descamación más importante; estas escamas, difractando los rayos luminosos, contribuyen también en el aspecto un poco gris de la tez.

Algunos de estos signos están más particularmente relacionados con el envejecimiento intrínseco o fisiológico, es decir al envejecimiento relacionado con la edad, mientras que otros son más específicos del envejecimiento extrínseco, es decir del envejecimiento provocado de manera general por el entorno; se trata más particularmente del foto-envejecimiento debido a la exposición al sol, la luz o cualquier otra radiación o también los contaminantes.

Así, el objeto de la invención está particularmente adaptado a la utilización cosmética de al menos un compuesto de la fórmula general (I) según la invención en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, para prevenir y/o tratar la pérdida de firmeza y/o de elasticidad de la piel. Tal utilización permite en particular a la piel reencontrar un aspecto uniformemente liso.

La invención está también adaptada a la utilización cosmética de al menos un compuesto de la fórmula general (I) según la invención en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, para prevenir y/o tratar la deshidratación cutánea.

De manera más general, el objeto de la invención está también adaptado para la utilización cosmética de al menos un compuesto seleccionado entre los de la fórmula general (I) según la invención, en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, para prevenir y/o tratar la atrofia epidérmica y/o la rugosidad cutánea y/o la sequedad cutánea.

Otro objeto de la invención se refiere a la utilización cosmética de al menos un compuesto de la fórmula general (I) en una composición que contiene un medio cosméticamente aceptable, para prevenir y/o tratar los efectos nefastos de la contaminación sobre la piel.

Se sabe que la toxicidad de los contaminantes atmosféricos, en particular de los contaminantes gaseosos tales como el dióxido de azufre, el ozono y los óxidos de nitrógeno sobre los constituyentes de la piel (fibras, células, enzimas) y sobre el sebo segregado por la piel está relacionada en particular con su actividad de iniciadores de radicales libres, fuente de fenómenos de oxidación que provocan en los seres vivos daños celulares.

Las células vivas, que están en contacto directo y permanente con el medio exterior (en particular la piel, el cuero cabelludo y algunas mucosas) son particularmente sensibles a estos efectos de los contaminantes gaseosos, que se traducen en particular por un envejecimiento acelerado de la piel, con una formación precoz de arrugas o pequeñas arrugas y también por una disminución del vigor y un aspecto apagado del cabello.

Como se ha explicado anteriormente, un efecto indeseable de la presencia de radicales libres en la piel es que provocan un fenómeno de peroxidación de los lípidos. Con la edad (más particularmente a partir de cuarenta años), la acumulación de estos lípidos peroxidados es responsable de malos olores corporales tales como un olor rancio (Haze S. *et al.* J. Invest. Dermatol. 2001, 116(4): 520-4).

El objeto de la invención está adaptado a la utilización cosmética de al menos un compuesto de la fórmula general (I) según la invención en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, para prevenir y/o limitar y/o eliminar la peroxidación de los lípidos cutáneos.

Así, el objeto de la invención es también útil para prevenir y/o limitar y/o eliminar los malos olores corporales.

Las composiciones según la invención podrán ser para uso cosmético y/o dermatológico. Puede tratarse de composiciones adaptadas a una aplicación por vía tópica, en particular tópica externa sobre la piel, las mucosas y/o las faneras.

Según otro modo de realización, las composiciones según la invención son adaptadas a la vía oral, y en particular destinadas a aplicaciones en cosmética oral.

La cantidad de compuesto utilizable según la invención depende por supuesto del efecto buscado y puede por lo tanto variar en una amplia medida.

Para dar un orden de magnitud, se puede utilizar, para la vía tópica, en particular tópica externa, el o los compuestos de la fórmula (I), tales como se han definido anteriormente en una cantidad que representa del 0,001% al 20% del peso total de la composición y preferiblemente en una cantidad que representa del 0,01% al 10% del peso total de la composición.

Para la vía oral, se puede utilizar el o los compuestos de la fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, en

una cantidad comprendida entre 0,1 y 100 mg por toma.

Formulación de las composiciones

- 5 Preferentemente, las composiciones según la invención que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I) están constituidas de un medio cosméticamente aceptable, es decir que presenta un color, un olor y un tacto agradable y que no generan molestias inaceptables.

10 Las composiciones son preferentemente unas composiciones o productos cosméticos. Por "producto cosmético" se entiende en particular cualquier sustancia o preparación destinada a ser puesta en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales para, exclusiva o principalmente, limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos, o mantenerlos en buen estado (normativa cosmética 76/768/CEE modificada).

15 La composición según la invención puede estar en particular en forma de solución alcohólica, hidro-alcohólica u oleosa, de suspensión, de dispersión, de emulsiones E/H, H/E o múltiple, de geles acuosos o anhidros, de dispersión vesicular de tipo iónico o no iónico. Puede tener una consistencia líquida, semilíquida, pastosa o sólida.

20 Para una aplicación tópica, la composición utilizable según la invención puede estar en particular en forma de una solución hidroalcohólica u oleosa o de dispersión de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa, (E/H) o múltiples, de un polvo libre o compactado para utilizar tal cual o para incorporar en un medio fisiológicamente aceptable, o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda de tipo crema o gel acuosos o anhidros, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Puede también así presentarse en forma de ungüento, de tinte, de crema, de pomada, de polvo, de parche, de tampón empapado, de solución, de emulsión o de dispersión vesicular, de loción, de gel, de espray, de suspensión, de champú, de aerosol o de espuma. Puede ser anhidra o acuosa. Puede también consistir en preparaciones sólidas que constituyen unos jabones o unas pastillas de limpieza.

30 Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

Según otro modo de realización de la invención, la composición es adecuada para un uso oral, en particular en "cosmética oral".

35 Para un uso por vía oral, la composición puede presentarse en particular en forma de cápsulas, cápsulas blandas, grageas, gránulos, comprimidos, goma de mascar, geles o siropes bebibles o de cualquier otra forma conocida por el experto en la materia.

40 Las cantidades de los diferentes constituyentes en las composiciones utilizables según la invención son las clásicamente utilizadas en los campos considerados.

Asociaciones

45 Las composiciones según la invención pueden contener además unos agentes de refuerzo o de complemento de la actividad del compuesto de la fórmula (I), y en particular al menos un compuesto seleccionado entre los agentes antioxidantes, los agentes anti-contaminación, los filtros orgánicos y/o los filtros minerales, los agentes que estimulan la reparación del ADN.

50 Los compuestos de la fórmula (I) según la invención podrán también estar ventajosamente asociados a extractos (biomasa total, medio de cultivo, fracción ribosomal, fracción de membranas celulares, fracción LPS, lípido A, etc.) de bacterias filamentosas no fructificantes, no fotosintéticas tales como *Vitreoscilla filiformis* o también el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}-acético.

55 Así, se puede utilizar por ejemplo un agente antioxidante seleccionado entre:

- la vitamina E (tocoferol) y sus derivados, entre otros el acetato, linoleato o nicotinato, preferentemente a concentraciones del orden del 0,1 al 5%,

60 - el γ -orizanol (del 0,1 al 5%),

- los pidolatos de lisina o de arginina (del 0,5 al 10%),

65 - los extractos vegetales tales como el extracto de melisa (del 0,01 al 2%), el extracto de silimarina (del 0,01 al 2%), el extracto de *gingko biloba* (del 0,05 al 2%), el extracto de salvia (del 0,05 al 2%), el extracto de nuez de cola (del 0,05 al 2%), el extracto de rutina (del 0,1 al 2%) o el extracto de tomillo (del 0,1 al 2%), siendo los % dados en

materia seca,

- 5 - los carotenoides, tales como el α y el β -caroteno o el licopeno en forma purificada o bien en un extracto (por ejemplo pasta de tomate con un título en licopeno que lleva a una concentración final de licopeno comprendida entre el $10^{-12}\%$ y el 10%, y más preferiblemente del $10^{-7}\%$ al 0,1%),
- los oligómeros proantocianolídicos de pino, de espino blanco o de uva (del 0,1 al 2%),
- 10 - el di-tertiobutil-hidroxibencilideno alcanfor (del 0,1 al 2%),
- el té verde (del 0,1 al 2%),
- la cafeína (del 0,1 al 5%),
- 15 - el glicerol (del 2 al 30%),
- el manitol (del 2 al 30%),
- la carnosina (del 0,1 al 2%),
- 20 - el superóxido dismutasa (100 a 10000 UI/100 g),
- la guanosina (del 0,01 al 1%),
- 25 - las microalgas que contienen etoxiquina tales como el hematococo (del 0,005 al 1%),
- el pentasodio aminotrimetileno fosfonato (del 0,001 al 0,5%),
- la lactoperoxidasa (del 0,01 al 0,1%),
- 30 - la vitamina C y sus derivados,
- la lactoferrina (del 0,01 al 0,1%),
- 35 - el (bencil{2-[bencil(2-isopropoxi-2-oxoetil)amino]etil}amino)acetato de isopropilo,
- la floretina,
- la hesperidina,
- 40 - la neohesperidin-dihidrocalcona,
- el ácido ferúlico,
- 45 - los Eukarions (incluyendo EUK-8, EUK-134 y EUK-189 desarrollados por Proteome Systems),
- el ácido L-2-oxo-4-tiazolidin-carboxílico,
- la ergotioneína,
- 50 - el ácido cafeico,
- el desferal,
- 55 - el 4,4'-(2,3-dimetilbutano-1,4-diil)dibencen-1,2-diol.

Se puede utilizar también una mezcla de varios agentes antioxidantes.

60 Se pueden también citar unos agentes antirradicales, en particular los bioflavonoides; la co-enzima Q10 o ubiquinona; algunas enzimas como la catalasa, la glutatión peroxidasa y las quinonas reductasas; el glutatión; el bencilideno alcanfor; las bencilciclanonas; las naftalenonas sustituidas; los pidolatos; el fitantriol; los lignanos; la melatonina; las chalconas hidroxiladas, así como sus derivados reducidos.

65 Preferentemente, el agente antioxidante se selecciona entre la vitamina C, la vitamina E, el (bencil{2-[bencil(2-isopropoxi-2-oxoetil)amino]etil}amino)acetato de isopropilo, el ácido ferúlico, la floretina, la neohesperidina dihidrochalcona y la SOD.

Mediante la expresión "agente anti-contaminación" se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar el ozono, los compuestos aromáticos mono- o policíclicos tales como el benzopireno y/o los materiales pesados tales como el cobalto, el mercurio, el cadmio y/o el níquel. Por "agente antirradicalar" se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar los radicales libres.

Como agentes atrapadores de ozono utilizables en la composición según la invención, se pueden citar en particular la vitamina C y sus derivados, entre ellos el glucósido de ascorbilo; los fenoles y polifenoles, en particular los taninos, el ácido elágico y el ácido tánico; la epigallocatequina y los extractos naturales que los contiene; los extractos de hojas de olivo; los extractos de té, en particular de té verde; los antocianos; los extractos de romero; los ácidos fenoles, en particular el ácido corogénico; los estilbenos, en particular el resveratrol; los derivados de aminoácidos azufrados, en particular la S-carboximetilcisteína; la ergotioneína; la N-acetilcisteína; unos quelantes como la N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibencil)etilendiamina o una de sus sales, complejos metálicos o ésteres; unos carotenoides tales como la crocetina; y materias primas diversas como la mezcla de arginina, ribonucleato de histidina, manitol, adenosinetrifosfato, piridoxina, fenilalanina, tirosina y ARN hidrolizado comercializado por los laboratorios suerobiológicos bajo la denominación comercial CPP LS 2633-12F[®], la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por la compañía SOLABIA bajo la denominación de Phytovityl[®], la mezcla de extracto de fumaria y de extracto de limón comercializada bajo la denominación de Unicotrozon C-49[®] por la compañía Induchem, y la mezcla de extractos de ginseng, de manzana, de melocotón, de trigo y de cebada vendida por la compañía PROVITAL bajo la denominación comercial de Pronalen Bioprotect[®].

Como agentes atrapadores de unos compuestos aromáticos mono- o policíclicos utilizables en la composición según la invención, se pueden citar en particular los taninos tales como el ácido elágico; los derivados indoles, en particular el indol-3-carbinol; los extractos de té, en particular de té verde, los extractos de jacinto de agua o *Eichornia crassipes*; y la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por la compañía SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl[®].

Finalmente, como agentes atrapadores de materiales pesados utilizables en la composición según la invención, se pueden citar en particular los agentes quelantes tales como el EDTA, la sal pentasódica de etilendiamina tetrametilen-fosfónico, y la N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibencil)etilendiamina o una de sus sales, complejos metálicos o ésteres; el ácido fítico; los derivados de quitosán; los extractos de té, en particular de té verde; los taninos tales como el ácido elágico; los aminoácidos azufrados tales como la cisteína; los extractos de jacinto de agua (*Eichornia crassipes*); y la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por la compañía SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl[®].

Ventajosamente, las composiciones según la invención comprenden además al menos un agente fotoprotector orgánico y/o al menos un agente fotoprotector inorgánico activo en los UVA y/o los UVB (absorbedores), hidrosolubles o liposolubles o bien insolubles en los disolventes cosméticos habitualmente utilizados. Preferentemente, se utilizará un sistema que filtra al mismo tiempo las radiaciones UVA y las radiaciones UVB.

Los filtros solares son unas moléculas que absorben las radiaciones UV y permiten así evitar que estas lleguen a nivel de las células de la piel. Pueden absorber o bien principalmente los UVB, o bien principalmente los UVA, en función de su naturaleza. Existen dos grandes categorías de filtros solares, o bien orgánicos, o bien minerales (óxidos de zinc o de titanio). Utilizándolos en composiciones cosméticas en asociación y en cantidad suficiente, permiten parar una gran parte de la radiación UV.

Sin embargo, se admite habitualmente que para ser eficaces, estas fórmulas deben ser utilizadas en buenas condiciones de aplicación (cantidad suficiente, renovación frecuente, esparcimiento homogéneo). Estas condiciones de aplicación no son siempre respetadas por el usuario, lo que aumenta el riesgo de que una cantidad significativa de radiación UV alcance las células de la piel, y por lo tanto genere los efectos biológicos citados antes. Además, para obtener una absorción frente al conjunto de las longitudes de onda del espectro UV colar UVB + UVA, se necesita asociar varias moléculas que absorben en campos de longitudes de onda complementarios.

Los filtros orgánicos complementarios se seleccionan en particular entre los antranilatos; de los derivados cinámicos; de los derivados salicílicos, de los derivados del alcanfor; de los derivados de la benzofenona; de los derivados de β,β -difetilacrilato; de los derivados de triazina; de los derivados de benzotriazol; de los derivados de benzalmalonato en particular los citados en la patente US5624663; de los derivados de bencimidazol; de las imidazolininas; de los derivados bis-benzoazolilo tales como los descritos en las patentes EP669323 y US 2,463,264; de los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); de los derivados de metileno bis-(hidroxifenilbenzotriazol) tales como se describen en las solicitudes US5,237,071, US 5,166,355, GB2303549, DE 197 26 184 y EP893119; de los derivados de benzoxazol tales como se describen en las solicitudes de patente EP0832642, EP1027883, EP1300137 y DE10162844; los polímeros filtros y siliconas filtros tales como los descritos en particular en la solicitud WO-93/04665; los dímeros derivados de α -alquilestireno tales como los descritos en la solicitud de patente DE19855649; los 4,4-diarilbutadienos tales como se describen en las solicitudes EP0967200, DE19746654, DE19755649, EP-A-1008586, EP1133980 y EP133981; de los derivados de merocianinas tales como los descritos en las solicitudes WO04006878, WO05058269 y WO06032741, y sus mezclas.

Como ejemplos de agentes fotoprotectores orgánicos complementarios, se pueden citar los designados bajo su nombre INCI:

- 5 Derivados cinámicos:
- Metoxicinamato de etilhexilo vendido en particular bajo el nombre comercial de PARSOL MCX por DSM Nutritional Products, Inc.,
- 10 Metoxicinamato de isopropilo,
- Metoxicinamato de Isoamilo vendido bajo el nombre comercial de NEO HELIOPAN E 1000 por SYMRISE,
- 15 Metoxicinamato de DEA,
- Metilcinamato de diisopropilo,
- Dimetoxicinamato de etilhexanoato de glicerilo
- 20 Derivados del ácido para-aminobenzoico:
- PABA,
- Etil PABA,
- 25 Etildihidroxiopropil PABA,
- Etilhexil dimetil PABA vendido particularmente bajo el nombre de «ESCALOL 507» por ISP,
- 30 Gliceril PABA,
- PEG-25 PABA vendido bajo el nombre de «UVINUL P25» por BASF.
- Derivados salicílicos:
- 35 Homosalato vendido bajo el nombre de «Eusolex HMS» por Rona/EM Industries,
- Salicilato de etilhexilo vendido bajo el nombre de «NEO HELIOPAN OS» por SYMRISE,
- 40 Salicilato de dipropilenglicol vendido bajo el nombre de «DIPSAL» por SCHER,
- Salicilato de TEA, vendido bajo el nombre de «NEO HELIOPAN TS» por SYMRISE,
- Derivados de β,β -difenilacrilato:
- 45 Octocrileno vendido en particular bajo el nombre comercial de «UVINUL N539» por BASF,
- Etocrileno vendido en particular bajo el nombre comercial de «UVINUL N35» por BASF.
- 50 Derivados de benzofenona:
- Benzofenona-1 vendida bajo el nombre comercial de «UVINUL 400» por BASF,
- Benzofenona-2 vendida bajo el nombre comercial de «UVINUL D50» por BASF
- 55 Benzofenona-3 u Oxibenzona, vendida bajo el nombre comercial de «UVINUL M40» por BASF,
- Benzofenona-4 vendida bajo el nombre comercial de «UVINUL MS40» por BASF,
- 60 Benzofenona-5
- Benzofenona-6 vendida bajo el nombre comercial de «Helisorb 11» por Norquay
- Benzofenona-8 vendida bajo el nombre comercial de «Spectra-Sorb UV-24» por American Cyanamid
- 65 Benzofenona-9 vendida bajo el nombre comercial de «UVINUL DS-49» por BASF

Benzofenona-12

5 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzol)-benzoato de n-hexilo vendido bajo el nombre comercial de «UVINUL A+» por BASF.

Derivados del bencilidenalcanfor:

10 3-Bencilidenalcanfor fabricado bajo el nombre de «MEXORYL SD» por CHIMEX,

4-Metilbencilidenalcanfor vendido bajo el nombre de «EUSOLEX 6300» por MERCK,

Ácido bencilidencanfósulfónico fabricado bajo el nombre de «MEXORYL SL» por CHIMEX,

15 Metosulfato de alcanforbenzalconio fabricado bajo el nombre de «MEXORYL SO» por CHIMEX,

Ácido tereftalilidencanfósulfónico fabricado bajo el nombre de «MEXORYL SX» por CHIMEX,

20 Policrilamidometilbencilidenalcanfor fabricado bajo el nombre de «MEXORYL SW» por CHIMEX.

Derivados de fenilbencimidazol:

25 Ácido fenilbencimidazolsulfónico vendido en particular bajo el nombre comercial de «EUSOLEX 232» por MERCK,
nordihidroguaiarético vendido bajo el nombre comercial de «NEO HELIOPAN AP» por SYMRISE.

Derivados del fenilbenzotriazol:

30 Drometrisol trisiloxano vendido bajo el nombre de "Silatrisole" por RHODIA CHIMIE,

Metilénbis-benzotriazoliltetrametilbutilfenol, vendido en forma sólida bajo el nombre comercial "MIXXIM BB/100" por FAIRMOUNT CHEMICAL o en forma micronizada en dispersión acuosa bajo el nombre comercial "TINOSORB M" por CIBA SPECIALTY CHEMICALS.

35 Derivados de triazina:

- Bis-etilhexiloxifenolmetoxifeniltriagina vendida bajo el nombre comercial de "TINOSORB S" por CIBA GEIGY,

40 - Etilhexiltriagina vendida en particular bajo el nombre comercial "UVINUL T150" por BASF,

- Dietilhexilbutamidotriagina vendida bajo el nombre comercial "UVASORB HEB" por SIGMA 3V,

- la 2,4,6-tris-(4'-aminobenzalmalonato de dineopentilo)-s-triagina,

45 - la 2,4,6-tris-(4'-aminobenzalmalonato de diisobutilo)-s-triagina.

- la 2,4-bis-(4'-aminobenzoato de n-butilo)-6-(aminopropiltrisiloxano)-s-triagina,

50 - la 2,4-bis-(4'-aminobenzalmalonato de dineopentilo)-6-(4'-aminobenzoato de n-butilo)-s-triagina,

- los filtros de triaginas simétricos descritos en la patente US 6,225,467, la solicitud W02004/085412 (véanse los compuestos 6 y 9) o el documento «Symetrical Triazine Derivatives» IP.COM Journal, IP.COM INC WEST HENRIETTA, NY, US (20 de septiembre de 2004) en particular las 2,4,6-tris-(bifenil)-1,3,5-triaginas (en particular la 2,4,6-tris(bifenil-4-il-1,3,5-triagina y la 2,4,6-tris(terfenil)-1,3,5-triagina que se recoge en las solicitudes de patente 55 WO06/035000, WO06/034982, WO06/034991, WO06/035007, WO2006/034992, WO2006/034985.

Derivados antranílicos:

60 Antranilato de metilo vendido bajo el nombre comercial de «NEO HELIOPAN MA» por Haarmann y REIMER.

Derivados de imidazolinas:

Propionato de Etilhexildimetoxibencilidendioxoimidazolina.

65 Derivados del benzalmalonato:

Poliorganosiloxano con funciones benzalmalonato tal como el Polisilicona-15 vendido bajo la denominación comercial de «PARSOL SLX» por DSM Nutritional Products, Inc.

Derivados de 4,4-diarilbutadieno:

5 -1,1-dicarboxi(2,2'-dimetil-propil)-4,4-difenilbutadieno.

Derivados de benzoxazol:

10 2,4-bis-[5-1(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)-imino-1,3,5-triazina vendida bajo el nombre de Uvasorb K2A por Sigma 3V.

y sus mezclas.

15 Derivados de merocianina

Octil-5-N,N-dietilamino-2-fenilsulfonil-2,4-pentadienoato.

Los filtros orgánicos preferidos se seleccionan entre

20 Metoxicinamato de etilhexilo,

Salicilato de etilhexilo,

25 Homosalato,

Octocrileno,

30 Ácido fenilbencimidazolsulfónico,

Benzofenona-3,

Benzofenona-4,

35 Benzofenona-5,

2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoato de n-hexilo,

4-Metilbencilidenalcanfor,

40 Ácido tereftalilidencialcanforsulfónico,

Fenildibencimidazoltetra-sulfonato disódico,

45 Metilénbis-benzotriazoliltetrametilbutilfenol,

bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina,

Etilhexiltriazaona,

50 Dietilhexil-butamidotriazona,

la 2,4,6-tris-(4'-aminobenzalmalonato de dineopentilo)-s-triazina,

55 la 2,4,6-tris-(4'-aminobenzalmalonato de diisobutilo)-s-triazina.

la 2,4-bis-(4'-aminobenzoato de n-butilo)-6-(aminopropiltrisiloxano)-2-triazina,

la 2,4-bis-(4'-aminobenzalmalonato de dineopentilo)-6-(4'-aminobenzoato de n-butilo)-s-triazina,

60 la 2,4,6-tris(bifenil-4-il-1,3,5-triazina,

la 2,4,6-tris(terfenil)-1,3,5-triazina,

65 Drometrisol trisiloxano,

Polisilicona-15

1,1-dicarboxi (2,2'-dimetil-propil)-4,4-difenilbutadieno,

5 2,4-bis-[5-1(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)-imino-1,3,5-triazina

Octil-5-N,N-dietilamino-2-fenilsulfonil-2,4-pentadienoato,

y sus mezclas.

10 Los filtros orgánicos conformes a la invención representan en general del 0,1 al 30%, preferentemente del 1 al 25%, del peso total de la composición.

15 Los filtros UV inorgánicos complementarios utilizados conforme a la presente invención son unos pigmentos de óxido metálico. Más preferiblemente, los filtros UV inorgánicos de la invención son unas partículas de óxido metálico que tienen un tamaño medio de partícula elemental inferior o igual a 500 nm, más preferiblemente comprendido entre 5 nm y 500 nm, y aún más preferiblemente comprendido entre 10 nm y 100 nm, y preferiblemente entre 15 y 50 nm.

20 Se pueden seleccionar en particular entre los óxidos de titanio, de zinc, de hierro, de circonio, de cerio, o sus mezclas, y más particularmente los óxidos de titanio.

25 Tales pigmentos de óxidos metálicos, recubiertos o no recubiertos son en particular descritos en la solicitud de patente EP-A-0 518 773. A título de pigmentos comerciales, se pueden mencionar los productos vendidos por las compañías Kemira, Tayca, Merck y Degussa.

Los pigmentos de óxidos metálicos pueden ser recubiertos o no recubiertos.

30 Los pigmentos recubiertos son unos pigmentos que han sufrido uno o varios tratamientos de superficie de naturaleza química, electrónica, mecanoquímica y/o mecánica con unos compuestos tales como unos aminoácidos, cera de abeja, ácidos grasos, alcoholes grasos, tensioactivos aniónicos, lecitinas, sales de sodio, potasio, zinc, hierro o aluminio de ácidos grasos, alcóxidos metálicos (de titanio o de aluminio), polietileno, siliconas, proteínas (colágeno, elastina), alcanolaminas, óxidos de silicio, óxidos metálicos o hexametáfosfato de sodio.

35 Los pigmentos recubiertos son más particularmente unos óxidos de titanio recubiertos:

- de sílice, tales como el producto "SUNVEIL" de la compañía IKEDA,

40 - de sílice y de óxido de hierro, tales como el producto "SUNVEIL F" de la compañía IKEDA,

- de sílice y de alúmina, tales como los productos "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 SA" y "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 SA" de la compañía TAYCA, "TIOVEIL" de la compañía TIOXIDE,

45 - de alúmina, tales como los productos "TIPAQUE TTO-55 (B)" y "TIPAQUE TTO-55 (A)" de la compañía ISHIHARA, y "UVT 14/4" de la compañía KEMIRA,

- de alúmina y de estearato de aluminio, tales como el producto "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 TV, MT 100 TX, MT 100 Z, MT-01 de la compañía TAYCA, los productos "Solaveil CT-10 W", "Solaveil CT 100" UNIQEMA y el producto "Eusolex T-AVO" de la compañía MERCK,

50 - de sílice, de alúmina y de ácido algínico, tal como el producto "MT-100 AQ" de la compañía TAYCA,
- de alúmina y de laurato de aluminio, tal como el producto "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 S" de la compañía TAYCA,

55 - de óxido de hierro y de estearato de hierro, tales como el producto "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 F" de la compañía TAYCA,

60 - de óxido de zinc y de estearato de zinc, tales como el producto "BR351" de la compañía TAYCA,
- de sílice y de alúmina, y tratados mediante una silicona, tales como los productos "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 600 SAS", "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 SAS" o "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 100 SAS" de la compañía TAYCA,

- de sílice, de alúmina, de estearato de aluminio, y tratados mediante una silicona, tales como el producto "STT-30-DS" de la compañía TITAN KOGYO,

65 - de sílice y tratado mediante una silicona, tal como el producto "UV-TITAN X 195" de la compañía KEMIRA,

- de alúmina y tratados mediante una silicona, tales como los productos "TIPAQUE TTO-55 (S)" de la compañía ISHIHARA, o "UV TITAN M 262" de la compañía KEMIRA,
- 5 - de trietanolamina, tales como el producto "STT-65-S" de la compañía TITAN KOGYO,
- de ácido esteárico, tales como el producto "TIPAQUE TTO-55 (C)" de la compañía ISHIHARA,
- 10 - de hexametáfosfato de sodio, tales como el producto "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 150 W" de la compañía TAYCA,
- el TiO_2 tratado mediante el octiltrimetilsilano vendido bajo la denominación comercial de "T 805" por la compañía DEGUSSA SILICES,
- 15 - el TiO_2 tratado mediante un polidimetilsiloxano vendido bajo la denominación comercial de "70250 Cardre UF TiO_2Si_3 " por la compañía CARDRE,
- el TiO_2 anatasa/rutilo tratado mediante un polidimetilhidrogenosiloxano vendido bajo la denominación comercial de "MICRO TITANIUM DIOXIDE USP GRADE HYDROPHOBIC" por la compañía COLOR TECHNIQUES.
- 20 Los pigmentos de óxido de titanio no recubiertos son, por ejemplo, vendidos por la compañía TAYCA bajo las denominaciones comerciales de "MICROTITANIUM DIOXIDE MT 500 B" o "MICROTITANIUM DIOXIDE MT600 B", por la compañía DEGUSSA bajo la denominación de "P 25", por la compañía WACKHER bajo la denominación de "Oxide de titane transparent PW", por la compañía MIYOSHI KASEI bajo la denominación de "UFTR", por la
- 25 compañía TOMEN bajo la denominación "ITS" y por la compañía TIOXIDE bajo la denominación "TIOVEIL AQ".
- Los pigmentos de óxido de zinc no recubiertos son, por ejemplo:
 - los comercializados bajo la denominación de "Z-cote" por la compañía Sunsmart;
 - 30 - los comercializados bajo la denominación de "Nanox" por la compañía Elementis;
 - los comercializados bajo la denominación de "Nanogard WCD 2025" por la compañía Nanophase Technologies;
 - 35 Los pigmentos de óxido de zinc recubiertos son, por ejemplo
 - los comercializados bajo la denominación de "Oxide zinc CS-5" por la compañía Toshiba (ZnO recubierto con polimetilhidrogenosiloxano);
 - 40 - los comercializados bajo la denominación de "Nanogard Zinc Oxide FN" por la compañía Nanophase Technologies (en dispersión al 40% en Finsolv TN, benzoato de alcoholes de C_{12} - C_{15});
 - los comercializados bajo la denominación de "DAITOPERSION ZN-30" y "DAITOPERSION Zn-50" por la compañía Daito (dispersiones en ciclopilmetilsiloxano/polidimetilsiloxano oxietilenado, que contiene el 30% o el 50% de nano-
45 óxidos de zinc recubiertos con sílice y polimetilhidrogenosiloxano);
 - los comercializados bajo la denominación de "NFD Ultrafine ZnO" por la compañía Daikin (ZnO recubierto con fosfato de perfluoroalquilo y copolímero a base de perfluoroalquiletilo en dispersión en ciclopentasiloxano);
 - 50 - los comercializados bajo la denominación de "SPD-Z1" por la compañía Shin-Etsu (ZnO recubierto con polímero acrílico injertado de silicona, disperso en ciclodimetilsiloxano);
 - los comercializados bajo la denominación de "Escalol Z100" por la compañía ISP (ZnO tratado con alúmina y disperso en la mezcla metoxicinamato de etilhexilo/copolímero PVP-hexadeceno/meticona);
 - 55 - los comercializados bajo la denominación de "Fuji ZnO-SMS-10" por la compañía Fuji Pigment (ZnO recubierto de sílice y polimetilsilsesquioxano);
 - los comercializados bajo la denominación de "Nanox Gel TN" por la compañía Elementis (ZnO disperso al 55% en
60 benzoato de alcoholes de C_{12} - C_{15} con un policondensado de ácido hidroxisteárico).
- Los pigmentos de óxido de cerio no recubiertos son vendidos por ejemplo bajo la denominación de "COLLOIDAL CERIUM OXIDE" por la compañía RHONE POULENC.

Los pigmentos de óxido de hierro no recubiertos son, por ejemplo, vendidos por la compañía ARNAUD bajo las denominaciones de "NANOGARD WCD 2002 (FE 45B)", "NANOGARD IRON FE 45 BL AQ", "NANOGARD FE 45R AQ", "NANOGARD WCD 2006 (FE 45R)", o por la compañía MITSUBISHI bajo la denominación de "TY-220".

5 Los pigmentos de óxido de hierro recubiertos son por, ejemplo, vendidos por la compañía ARNAUD bajo las denominaciones de "NANOGARD WCD 2008 (FE 45B FN)", "NANOGARD WCD 2009 (FE 45B 556)", "NANOGARD FE 45 BL 345", "NANOGARD FE 45 BL", o por la compañía BASF bajo la denominación de "OXIDE DE FER TRANSPARENT".

10 Se pueden citar asimismo las mezclas de óxidos metálicos, en particular de dióxido de titanio y de dióxido de cerio, cuya mezcla equiponderal de dióxido de titanio y de dióxido de cerio recubiertos de sílice, vendido por la compañía IKEDA bajo la denominación de "SUNVEIL A", así como la mezcla de dióxido de titanio y de dióxido de zinc recubierto de alúmina, de sílice y de silicona tal como el producto "M 261" vendido por la compañía KEMIRA o recubierto de alúmina, de sílice y de glicerina tal como el producto "M 211" vendido por la compañía KEMIRA.

15 Según la invención, los pigmentos de óxido de titanio, recubiertos o no recubiertos, son particularmente preferidos.

Los filtros inorgánicos conformes a la invención representan en general del 0,5 al 40%, preferentemente del 1 al 30%, del peso total de la composición.

20 Los filtros inorgánicos pueden ser introducidos en las composiciones según la invención tal cual o en forma de pasta pigmentaria, es decir en mezcla con un dispersante, como se describe por ejemplo en el documento GB-A-2206339.

Un derivado de vitamina E utilizable es en particular el acetato de tocoferilo.

25 Los agentes que estimulan la reparación del ADN son en particular unas enzimas que favorecen su reparación tales como la fotoliasa y/o la endonucleasa T4.

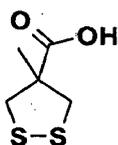
30 La composición puede contener además unos agentes hidratantes, unos inhibidores de NO-sintasa, unos agentes antiradicales o unos agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas epidérmicas y/o que impiden su degradación.

Las cantidades de estos diferentes componentes se adaptarán por el experto en la materia.

35 Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención. En los ejemplos de formulación, las cantidades de los ingredientes de composiciones son dados en % ponderal con respecto al peso total de la composición.

Ejemplos de síntesis:

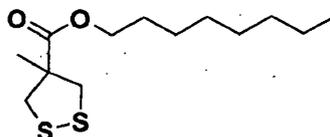
40 Ejemplo 1: síntesis del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (compuesto 1)



45 Se colocan 8g de ácido dicloropiválico en un matraz de tres bocas de 250 ml coronado de un refrigerante y de una ampolla de vertido. El ácido se disuelve en 80 ml de agua, añadiendo lentamente 4,6g de Na₂CO₃. Se añade gota a gota una solución de 10,7 g de tioacetato de potasio, el medio de reacción se lleva a reflujo. Se añaden 14,9 g de Na₂CO₃ y el medio se calienta de nuevo a reflujo. Después de la desaparición del producto de partida, se añaden 7,3 ml de DMSO antes de calentar a reflujo. El ditiolano se obtiene después de la acidificación por precipitación y del secado a vacío del sólido. Se obtiene un sólido amarillo pálido

50 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,69 (d, 2H), 2,95 (d, 2H), 1,53 (s, 3H), ESI-: [(M, H) -] = 163 m/z

Ejemplo 2: Síntesis del 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de octilo (compuesto 9)



55

En un matraz de tres bocas de 100 ml, Se carga bajo argón 1g de ácido (24) después 0,8 ml de la 1-cloro-N,N-2-trimetil-propenilamina (27) con la ayuda de una jeringa en 20 ml de diclorometano. Se agita la mezcla durante 1h y después se introduce gota a gota mediante una ampolla de vertido en un medio de reacción a -5°C que contiene 1,28 ml de trietilamina, 0,96 ml de octanol y 20 ml de diclorometano. Se deja agitar. Se lava después el medio de reacción con agua (3 X30 ml). La fase acuosa se extrae con 3X10ml de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 30 ml de solución acuosa saturada de NaCl y después se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y después se concentran a vacío (500 mbar, T=40°C) en rotavapor. El bruto obtenido es un aceite amarillo (m = 1,25g). La purificación se realiza por cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (mSiO₂=40g- eluyente por gradiente Heptano/AcOEt: 100/0 después 98/2.)

Después de la concentración de las fracciones en rotavapor (P=100 mbar, T=40°C), se obtienen 1,08 g de producto esperado puro.

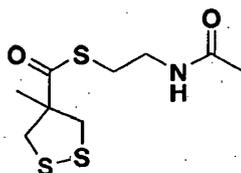
Aceite amarillo, Rendimiento = 66%; R_f (éster) = 0,16 (eluyente: Ciclohexano);

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,08 (t, 2H), 3,57 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (m, 10H), 0,86 (t, 3H)

MS m/z (M⁺, 277; M+23, 299).

Las manipulaciones siguientes se han realizado en las mismas condiciones que las anteriormente descritas, sólo el nucleófilo varía.

Ejemplo 3: Síntesis del 4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato de S-[2-(acetilamino)etilo] (Compuesto 13)



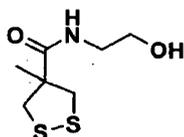
Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo utilizado es la N-acetilcisteamina (0,64ml).

La purificación se realiza por cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (mSiO₂=40g- Eluyente por gradiente lineal DCM/MeOH: 100/0 después 98/2.)

Después de la concentración de las fracciones en rotavapor (P=200 mbar, T=40°C), se obtienen 0,32 g de una mezcla del producto esperado con la N,N-2-trimetil-propionamida (28).

Líquido amarillo espeso, Rendimiento = 10%; R_f (esperado)= 0,3; Eluyente: DCM/MeOH: 95/5; RMN 1H (DMSO-d₆): δ ppm 8,03 (t, NH), 3,57 (d, 2H), 3,18 (d.t 2H), 3,10 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); MS m/z (M⁺, 266; M+23, 288).

Ejemplo 4: Síntesis de la N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 14)



Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo utilizado es la etanolamina (0,36ml). Después de la filtración del medio de reacción, se obtiene un bruto, aceite amarillo (m=1,850g)

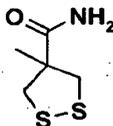
La purificación se realiza por cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (Eluyente por gradiente lineal DCM/MeOH: 100/0 después 98/2.

Después de la concentración de las fracciones en rotavapor (P=500 mbar, T=40°C), se obtienen 800 mg de producto esperado puro, aceite amarillo R=65%

R_f (esperado)= 0,43; Eluyente: DCM/MeOH: 9/1;

RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 7,80 (t, NH), 4,64 (t, OH), 3,53 (d. 2H), 3,40 (d.t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,99 (d, 2H), 1,34 (s, 3H); MS m/z (M+, 208; M+23, 230).

Ejemplo 5: Síntesis de la 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 2)



Método (ej5-a) idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo utilizado es el amoniaco en isopropanol (9,5 ml). Después de la filtración del medio de reacción, se obtiene un bruto, aceite amarillo (m=1,853g).

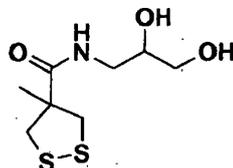
La purificación se realiza por cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (Eluyente: DCM).

Después de la concentración de las fracciones en rotavapor (P=600 mbar, T=40°C), se obtienen 500 mg de producto esperado puro, sólido amarillo. Rendimiento = 52%.

Alternativamente, método (ej5-b), a una solución de 1g de compuesto 1 en THF con 1,2 equivalentes de trietilamina, se añaden a 0°C, 1,2 equivalentes de clorofornato de isobutilo. Después de 2 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se añade a amoniaco en solución enfriada, bien en agua al 28%, o bien 2N en isopropanol. El medio se agita a temperatura ambiente el tiempo necesario antes de la concentración a vacío. Se recoge entonces el bruto en tolueno para conducir por precipitación al compuesto 2. Rendimiento = 60%

Rf (esperado)= 0,45; Eluyente: DCM/MeOH: 95/5; RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 7,38 (s, NH), 7,13 (s, NH), 3,53 (d. 2H), 2,97 (d, 2H), 1,34 (s, 3H); ESI-: [(M, H) -] = 162 m/z; ESI+: [(M, Na) +] = 186 m/z; ESI+: [(M, H) +] = 164 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH) +] = 218 m/z

Ejemplo 6: Síntesis de la N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 15)



Método idéntico al ejemplo 2: la cantidad de ácido de partida utilizada es de 0,25 g y el nucleófilo utilizado es la dimetilidioxalanometanamina (0,2 ml).

Se obtienen 110 mg de producto esperado puro, aceite amarillo. Rendimiento=26%

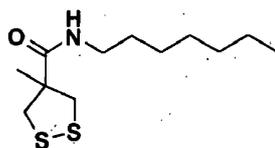
Rf (esperado)= 0,51; Eluyente: DCM/MeOH: 95/5; RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 7,77 (t, 1 H :NH), 3,55 (d.d 4H, H3 :diaestereoisómeros), 3,5 (m, 4H: H7 diaestereoisómeros), 3,20 (m, 2H: H8: diaestereoisómeros), 3,05 (d.d, 2H:H9 y H9'), 2,99 (d.d, 4H, H5), 1,35 (s, 12H, H10+H11: diaestereoisómeros), 0,9 (d, 3H, H6); MS m/z (M+23, 300).

Se introducen 70 mg del producto puro protegido en forma de acetónida y aproximadamente 5 g de resina Dowex en una solución de 3 ml de agua y 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a TA durante 20h, después a 40°C durante 40h.

El medio de reacción con la resina se filtra a vacío y se lava con 3*10 ml de agua después 2X10 ml de EtOH. El filtrado se concentra después en rotavapor (P=200 mbar, T=40°C), se obtienen 30 mg de aceite amarillo que presentan 2 diaestereoisómeros.

Rf (esperado)= 0,24; Eluyente: DCM/MeOH: 9/1; RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 7,80 (t, 1H, NH), 4,73 (d, OH), 4,50 (t, OH), 3,55 (d, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1 H), 3,1 (m, 2H), 2,99 (d, 4H), 1,35 (s, 3H); MS m/z (M+, 208; M+23, 230).

Ejemplo 7: Síntesis de la N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 10)



Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo es 0,22 ml de n-Heptilamina.

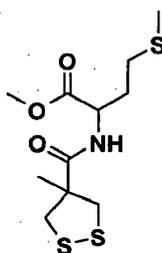
5 El producto bruto obtenido es un aceite amarillento (m = 0,27g).

La purificación se realiza por cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (mSiO₂ = 12 g, Eluyente DCM/MeOH: 99/1)

10 Después de la concentración de las fracciones en rotavapor (P=500 mbar, T=40°C), se obtienen 0,21 g de producto esperado puro, aceite amarillo. Rendimiento = 54%.

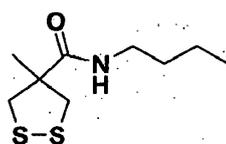
Rf (esperado)= 0,5; Eluyente: DCM/MeOH: 99/1; RMN 1H (DMSO-d₆): δ ppm 7,78 (t, NH), 3,53 (d, 2H), 3,1 (dt, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,41 (tt, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (t, 3H); MS m/z (M+, 262; M+23, 284)

15 Ejemplo 8: Síntesis del 2-[[4-metil-1,2-ditiofan-4-il]carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo (Compuesto 12)



20 Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo es la L-metionina metil-éster. RMN 1H (DMSO-d₆): δ ppm 8,13 (d, NH), 4,4 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (s, 3H); MS m/z (M+, 310; M+23, 332)

25 Ejemplo 9: Síntesis de la N-butil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida (Compuesto 11)



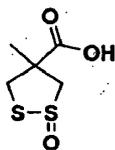
30 A 1g de ácido 1,2-ditiofan-4-metil-4-carboxílico en ml de THF anhidro se añaden 1,1 equivalentes de trietilamina y 1 equivalente de dietilcianofosfato a 0°C.

35 Se añaden 1,1 equivalentes de n-butilamina a 0°C y el medio se agita durante 1 hora con vuelta hasta temperatura ambiente. Después de la evaporación y del tratamiento acuoso, el producto bruto de reacción se purifica sobre columna de sílice (eluyente diclorometano). Después de la evaporación de las fracciones de interés, se obtiene un aceite amarillo.

RMN 1H (DMSO-d₆): δ ppm 7,79 (t, NH), 3,53 (d, 2H), 3,1 (d.t, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,41 (t.t, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (t, 3H); MS m/z (M+, 262; M+23, 284)

40 RMN 1H (DMSO-d₆): δ ppm 7,79 (t, NH), 3,54 (d, 2H), 3,08 (d.t, 2H), 2,98 (d, 2H), 1,40 (q, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ESI+: [(M, Na) +] = 242 m/z

Ejemplo 10: Síntesis de 1-óxido del ácido 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxílico (Compuesto 23)



5 A 100mg del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 2 ml de acetona, se añade 1 equivalente de agua oxigenada al 30%. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la concentración a vacío, se obtiene cuantitativamente el tiosulfinato en forma de un sólido blanco, mezcla de 2 diaestereoisómeros en proporción 70/30.

RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm

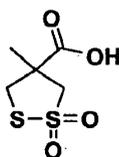
10 Diaestereoisómero mayoritario: 4,38 (d, 1H), 3,78 (q, 2H), 3,11 (d, 1H), 1,57 (s, 3H)

Diaestereoisómero minoritario: 4,36 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 1,51 (s, 3H)

RMN 13C (DMSO-d6): δ ppm: 174,95; 174,63; 71,96; 70,85; 58,98; 56,73; 46,53; 45,03; 23,77; 21,96

15 ESI-: [(M, H) -] = 179 m/z

Ejemplo 11: Síntesis del 1,1-dióxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (Compuesto 24)

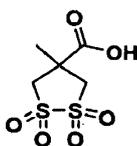


20 A 100 mg de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 2 ml de acetona, se añaden 2 equivalentes de agua oxigenada al 30% y 0,15 equivalente de tungstato de sodio Na₂WO₄. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la filtración y de la concentración a vacío, el producto bruto se purifica sobre columna de sílice para conducir al tiosulfonato en forma de un sólido blanco.

25 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 4,14 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 1,51 (s, 3H);

RMN 13C (DMSO-d6): δ ppm 173,90; 65,86; 50,26; 44,58; 23,59 ESI-: [(M, H) -] = 195 m/z

30 Ejemplo 12: Síntesis del 1,1,2,2-tetraóxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (Compuesto 28)



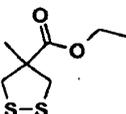
35 A 100 mg de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 2 ml de acetona, se añaden 4 equivalentes de agua oxigenada al 30% y 0,15 equivalente de tungstato de sodio Na₂WO₄. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la filtración y de la concentración a vacío, se obtiene la disulfona cíclica en forma de un sólido blanco.

40 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 3,16 (d, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,4 (s, 3H);

RMN 13C (DMSO-d6): δ ppm 176,31; 58,06; 43,76; 20,62

ESI-: [(M, H) -] = 227 m/z

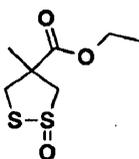
45 Ejemplo 13: Síntesis de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo (Compuesto 4)



A 1g de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 20 ml de etanol se añade la resina sulfónica DOWEX 50 WX8 (vendida por Aldrich). LA mezcla se lleva a reflujo durante 24h y después se filtra y se evapora para dar el éster de etilo puro. RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 4,13 (q, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (t, 3H)

ESI+: [(2M, Na) +] = 407 m/z

Ejemplo 14: Síntesis de 1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo (Compuesto 25)



La oxidación del éster de etilo se efectúa de la misma manera que para el ácido.

RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm

Diaestereoisómero mayoritario: 4,4 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,8 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,53 (t, 3H)

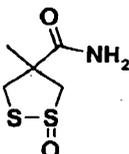
Diaestereoisómero minoritario: 4,2 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 1,51 (s, 3H)

RMN 13C (DMSO-d6): δ ppm 174,95, 174,63, 71,96, 70,85, 58,98, 56,73, 46,53, 45,03, 23,77, 21,96

ESI+: [(M, Na) +] = 231 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH) +] = 263 m/z; ESI+: [(2M, Na) +] = 439 m/z

ESI+: [(M, Na) +] = 231 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH) +] = 263 m/z; ESI+: [(2M, Na) +] = 439 m/z

Ejemplo 15: Síntesis del 1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 26)



A 100 mg de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida en 2 ml de acetona, se añade 1 equivalente de agua oxigenada al 30%. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la concentración a vacío y de la purificación sobre columna de sílice, se obtiene el tiosulfinato en forma de un sólido blanco, mezcla de 2 diaestereoisómeros.

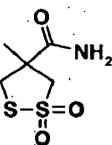
RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm

Diaestereoisómero mayoritario: 7,40 (dl, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,78 (sl, 2H), 3,04 (d, 1H), 1,49 (s, 3H)

Diaestereoisómero minoritario: 7,32 (dl, 2H), 4,21 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 1,40 (s, 3H)

ESI-: [(M, H) -] = 178 m/z

Ejemplo 16: Síntesis del 1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 27)

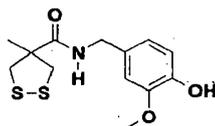


A 100 mg de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida en 2 ml de acetona, se añaden 2 equivalentes de agua oxigenada al 30% y 0,15 equivalente de tungstato de sodio Na_2WO_4 . El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la filtración y de la concentración a vacío, el producto bruto se purifica sobre columna de sílice para dar el tiosulfonato en forma de un sólido blanco.

5 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 7,50 (dl, 2H), 4,21 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 1,49 (s, 3H);

ESI-: [(M, H) -] = 194 m/z

10 Ejemplo 17: Síntesis de N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 16)

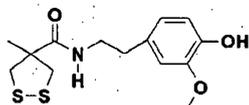


15 A 24,3 mmoles de ditiolano ácido, en solución en 60 ml de diclorometano, enfriado a 0°C (con baño de hielo) se añaden 24,3 mmoles de N-hidroxisuccinimida. El medio de reacción se agita durante 30 min a 0°C. Se añade una solución de 24,3 mmoles de DCC en 50 ml de diclorometano y después se agita la mezcla a 20°C durante 4 horas. El medio de reacción se filtra y se lava, después el filtrado se evapora en seco en el rotavapor a 40°C a vacío para dar la 1-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona. (m = 7g, rendimiento cuantitativo). A 1,58 mmol de 1-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona, se añaden 10 ml de MetilTHF, 3,16 mmoles de clorhidrato de 4-(aminometil)-2-metoxifenol y 3,16 mmoles de trietilamina. Después la agitación durante una noche, la mezcla se filtra, se aclara con MetilTHF y después se evapora. Una cromatografía ultrarrápida eluyente diclorometano/metanol 98/2 permite obtener compuesto 16 en forma de un aceite amarillo (Rendimiento del 84%)

25 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,39 (s,3H); 3,03 (d,2H); 3,56 (d, 2H), 3,63 (s, 3H, OCH3), 4,21 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H, Ar), 6,69 (d,1H, Ar), 6,80 (d, 1H, Ar), 8,31(t, 1H, NH), 8,79 (s, 1H, OH)

ESI+: [(M, H)+] = 300 m/z

30 Ejemplo 18: Síntesis de N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 17)

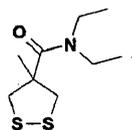


Mismo método que para el compuesto 16 con el clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-2-metoxifenol. Aceite amarillo Rendimiento = 64%

35 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,31 (s, 3H); 2,63 (t, 2H), 2,97 (d, 2H), 3,24 (m,2H, NCH2) 3,53 (d, 2H), 3,75 (s, 3H, OCH3), 6,57 (dd, 1H,Ar), 6,67 (d,1H, Ar), 6,74 (d, 1H, Ar), 8,86 (t, 1H, NH), 8,67 (s,1H, OH)

ESI+: [(M, H)+] = 314 m/z

40 Ejemplo 19: Síntesis de la N,N-dietil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 18)

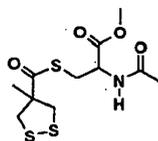


45 A 2,26 mmoles de compuesto 1 se añaden 5 ml de diclorometano anhidro, 0,1ml de DMF anhidro. La mezcla se enfría a 0°C antes de la adición de 2,7 mmoles de cloruro de oxalilo. La mezcla se agita a 20°C antes de ser añadida a 0°C a una mezcla de 2,26 mmoles de dietilamina, 5 ml de diclorometano anhidro, 6,8 mmoles de diisopropiletilamina. El medio de reacción se agita durante 3h a 20°C. Cuando la reacción está terminada, el medio se diluye en 50 ml de diclorometano, después se lava con 2x30 ml de agua, 1x50 ml de solución saturada de NH_4Cl , y después se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora en seco en rotavapor. Después de la cromatografía ultrarrápida (eluyente heptano/AcOEt), se aísla el compuesto 18 en forma de un aceite amarillo (Rendimiento del 48%)

50 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,36 (s, 3H), 3,15 (d, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,3 (m, 2x2H), 1,07 (m, 2x3H)

ESI+: [(M, H)+] = 220 m/z

5 Ejemplo 20: Síntesis de 2-(acetilamino)-3-[[[4-metil-1,2-ditiofan-4-il]carbonil]sulfanil]propanoato de metilo (Compuesto 19)

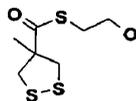


10 Mismo método que en el ejemplo 19 con el éster metílico de N-acetilcisteína. Aceite amarillo. Rendimiento del 12%.

RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,42 (s, 3H), 1,84 (s, 3H, OCH₃), 3,15 (d, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,38-3,12 (dd, 2H), 3,65 (s, 3H, COCH₃), 8,42 (d, 1H, NH)

ESI+: [(M, H)+] = 324 m/z

15 Ejemplo 21: Síntesis del 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxilato de S-(2-hidroxietilo) (Compuesto 20)



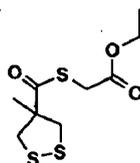
20 Mismo método que en el ejemplo 19 con el sulfaniletanol.

Aceite amarillo. Rendimiento del 26%

25 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,43 (s, 3H), 3,1 (d, 2H), 3,56 (d, 2H), 2,99 (t, 2H:CH₂S), 3,48 (q, 2H:CH₂OH)

ESI+: [(M, Na)+] = 247 m/z

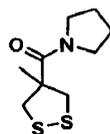
Ejemplo 22: Síntesis del [[(4-metil-1,2-ditiofan-4-il)carbonil]sulfanil]acetato de etilo (Compuesto 21)



30 Mismo método que en el ejemplo 17 con el tioglicolato de etilo. Aceite incoloro. Rendimiento del 7%

35 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,53 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,99 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,71 (s, 2H, SCH₂), 4,20 (q, 2H)

Ejemplo 23: Síntesis de la [(4-metil-1,2-ditiofan-4-il)carbonil]pirrolidina (Compuesto 22)



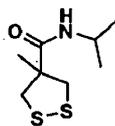
40 Mismo método que para el ejemplo 5-b con la pirrolidina

Sólido amarillo. Rendimiento del 38%

45 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,36 (s, 3H), 1,81 (m, 2x2H), 3,10 (d, 2H), 3,30 (m, 2x2H), 3,58 (d, 2H),

ESI+: [(M, H)+] = 218 m/z

Ejemplo 24: Síntesis de la 4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 29)



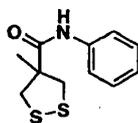
5

Mismo método que en el ejemplo 19 con la isopropilamina. Sólido beige. Rendimiento del 54%

RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,06 (d, 2x3H), 1,33 (s,3H, Hc), 2,99 (d,2H, Hb), 3,56 (d, 2H, Ha), 3,88(m, 1H),

10 ESI+: [(M, H)+] = 206 m/z

Ejemplo 25: Síntesis de la 4-metil-N-fenil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 30)



15

Mismo método que en el ejemplo 19 con la anilina.

Aceite amarillo. Rendimiento de 70%

20 RMN 1H (DMSO-d6): δ ppm 1,51 (s, 3H, Hc), 2,99 (d,2H, Hb), 3,75 (d, 2H, Ha), 7,08 (t, 1H, Ar), 7,3(t, 2H, Ar), 7,60(d, 2H, Ar), 9,56 (s, 1h, NH)

ESI+: [(M, H)+] = 240 m/z

25 Ejemplo 26 - medición de la actividad de aumento del porcentaje de GSH de los compuestos según la invención

El estudio consistió en evaluar a nivel celular el efecto protector de la molécula de referencia, el ácido lipoico, así como unos derivados de ácido lipoico según la invención, frente a la depleción del GSH intracelular UVD inducida.

30 Para eso, se han expuesto unas células HaCaT a los UV diarios (UVD). El porcentaje de GSH intracelular se midió después permitiendo entonces la evaluación de la protección eventual aportada por la adición en el medio de cultivo de los derivados de ácido lipoico según la invención.

35 Los UV diarios corresponden a las radiaciones de un sol no cenital y para una iluminación espectral media, estimulan las radiaciones recibidas por la piel de un individuo durante un día y no únicamente los que corresponden a la exposición al sol cenital. Unos dispositivos que permiten reproducir estas radiaciones son descritos en el documento FR 2 863 356. La técnica de evaluación utiliza una sonda fluorescente, el monoclorobimano (MCB). El MCB tiene la particularidad de presentar, a la inversa que otros compuestos bimanos tales como el monobromobimano, una reactividad más selectiva frente al glutatión: el compuesto fluorescente azul (GSH-monoclorobimano) medido, resulta de una reacción enzimática catalizada por la glutatión-S-transferasa. La especificidad del MCB frente al GSH en nuestro modelo queratinocitario (linaje HaCaT) se ha verificado anteriormente. El pretratamiento de las células con la molécula de referencia, el ácido lipoico, durante 24h a 1 mM aporta aproximadamente el 100% de protección frente a la depleción del GSH UVD inducida (véase la figura 1 que muestra la evaluación del efecto protector del ácido lipoico a 1 mM en el ensayo MCB sobre HaCaT). La medición del porcentaje de GSH intracelular se realiza sobre unos queratinocitos pretratados y no pretratados con el ácido lipoico a 1 mM y expuestas a los UVD, a t=0, t=6, t=24h después de la exposición a los UVD), esta protección es de aproximadamente el 83% a 500 μ M y aproximadamente del 10% a 100 μ M.

50 Se han ensayado los compuestos ditiolano de la invención siguientes

ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (compuesto 1)

4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de octilo (compuesto 9)

55 N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 10)

4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 2)

4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato de S-[2-(acetilamino)etil] (compuesto 13)

5 N-(2-hidroxi)etil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (compuesto 14)

2-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]amino}-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo (compuesto 12)

10 1,1-dióxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (Compuesto 24)

1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 26)

1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 27)

15 Se efectúa la evaluación del efecto protector del compuesto 1 a 100 µM y a 30 µM los compuestos 9, 10, 2, 13, 14, 12, 24, 26, 27 en el ensayo MCB sobre HaCaT: se efectúa también la evaluación del efecto protector de los compuestos ditiolanos siliciados de la solicitud WO2008/058999 a 100 µM en el ensayo MCB sobre HaCaT: el compuesto 5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-[3-(trimetilsilil)propil]pentanamida y el compuesto 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato de (trimetilsilil)metilo. La medición del porcentaje de GSH intracelular se realiza sobre unos queratinocitos pretratados y no pretratados con los activos y expuestos a los UVD, t=6h después de la exposición a los UVD. Los resultados son representados en los gráficos de las figuras 2 y 3.

20

Activo	% fluo	ET fluo	
Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (compuesto 1) 100µM	88%	4,39%	74%
4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida (Compuesto 2) 30µM	92%	23,58%	86%
4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de octilo (compuesto 9) 30µM	80%	27,21%	66%
N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 10) 30µM	99%	30,60%	98%
2-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]amino}-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo (compuesto 12) 30µM	78%	12,79%	61%
4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato de S-[2-(acetilamino)etilo] (compuesto 13) 30µM	71 %	2,39%	50%
N-(2-hidroxi)etil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (compuesto 14) 30µM	78%	2,79%	61%
1,1-dióxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (Compuesto 24) 30µM	91%	6,19%	63%
1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 26) 30µM	117%	6,64%	169%
1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida oxide (Compuesto 26) 30µM	117%	6,64%	169%
1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida (Compuesto 27) 30µM	100%	3,85%	101%
Ácido lipoico 100µM (fuera de la invención)	63%	5,20%	13%
5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato de (trimetilsilil)metilo 100 µM según la solicitud WO2008/058999 (fuera de la invención)	76%	12,00%	42%
5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-[3-(trimetilsilil)propil]pentanamida 100 µM según la solicitud WO2008/058999 (fuera de la invención)	75%	10,50%	41%

25 Se observa que la protección aportada por estos activos frente a la depleción del GSH inducida por los UV diarios, es superior a la molécula de referencia, el ácido lipoico a 100 µM y esto incluso a partir de 30 µM (véanse las figuras 2 y 3).

Ejemplo 27 - Medición de la protección aportada frente a daños en el ADN

30 Los UV solares son capaces de generar numerosos daños oxidativos en las células de la piel, y en particular en el ADN. Los ácidos nucleicos absorben los fotones UVB, lo que induce así a unos daños en el ADN de manera directa. Los UVA, incluso si no son directamente absorbidos por el ADN, tendrán una acción genotóxica mediada por las especies reactivas del oxígeno. El ensayo de cometas permite cuantificar los daños al ADN inducidos por los UV (aquí los UVA): se detectan las rupturas de hebra así como las lesiones oxidativas del ADN (sitios alcali lábiles escindidos bajo condiciones alcalinas). El principio de este ensayo se basa en la capacidad de los fragmentos de ADN desnaturalizados y escindidos a migrar fuera de los núcleos celulares, bajo la influencia de un campo eléctrico, mientras que el ADN no dañado sigue estando confinado en el núcleo. Los fragmentos de ADN dañados forman un rastro detrás del núcleo de las células. Estos toman entonces la apariencia de "cometas". La "cola" de cada cometa es aún más importante e intensa que los daños ocasionados en el ADN son importantes (Alapetite C. *et al.*, 1996, Int. J. Rad. Bio.; Klaude M. *et al.*, 1996, Mut. Res.; Lehmann J. *et al.*, 1998, Mut. Res.; Singh NP. *et al.*, 1988, Exp. Cell Res.).

45 El estudio consistió en evaluar el efecto fotoprotector de dos moléculas frente a los daños en el ADN UVA-inducidos. Para ello, se pusieron unos fibroblastos humanos normales (FHN) en contacto con los activos durante 24h. Las células se separaron después, se incluyeron en un gel de agarosa, y después se depositaron sobre una lámina de microscopio. Tras la exposición a los UVA (durante 30 minutos), las células se sometieron a una lisis celular (a fin de

conservar intacto sólo el material genético), a una etapa de desnaturalización del ADN, después a una electroforesis que permite hacer migrar el ADN dañado. El porcentaje de ADN dañado se midió mediante un microscopio de fluorescencia combinado con un programa de análisis de imagen adaptado.

- 5 El pretratamiento de las células con el compuesto 1 confiere a los fibroblastos una protección del 20% a 1 μM y del 30% a 10 μM . El compuesto 2 se evaluó en las mismas condiciones de realización. Aporta una protección del 63% a 10 μM . Estos dos compuestos tienen por lo tanto la capacidad de proteger la degradación del ADN inducida por los UV.

Activos evaluados				
Compuesto 1	TM medio (daños al ADN)	IC 95%	% de daños al ADN	% de protección
Control (UVA=30')	11,62	1,32	100	0
1 μM	9,38	0,77	80,7	19,3
10 μM	8,06	0,72	69,4	30,6
Compuesto 2	TM medio (daños al ADN)	IC 95%	% de daños al ADN	% de protección
Control (UVA=30')	7,37	0,44	100	0
10 μM	2,73	0,18	37,1	62,9

10

Ejemplo 28: composición antisolar (emulsión aceite en agua)

Compuesto del ejemplo 1, 2, 9, 10, 12,13 o 14	3 g
Mezcla de alcohol cetilestearílico y de alcohol cetilestearílico oxietilenado (33 unidades OE) 80/20 vendida por la compañía TENSIA bajo la denominación comercial DEHSCONET® 390	3 g
Mezcla de mono- y de diestearato de glicerol vendida bajo la denominación comercial de CERASYNTH® SD por la compañía ISP	2 g
Alcohol cetílico	1,5 g
Polidimetilsiloxano vendido bajo la denominación de DC200Fluid® por la compañía DOW CORNING	1,5 g
Glicerina	15 g
Parleam = ISOPARAFFINA (6-8 MOLES DE ISOBUTILENO) HIDROGENADA por la compañía NOF CORPORATION	20 g
Conservantes c.s.	
Agua desmineralizada csp	77 g

15

La fase grasa que contiene el compuesto se calienta a aproximadamente 70-80°C hasta fusión completa. Se añade después, bajo agitación vigorosa, el agua de una sola vez a 80°C. Se mantiene la agitación durante 10 a 15 minutos, después se deja enfriar bajo agitación moderada hasta aproximadamente 40°C y se añaden los conservantes.

Ejemplo 29: composición antisolar (emulsión aceite en agua)

Compuesto del ejemplo 1, 2, 9, 10, 12,13 o 14	2 g
Mezcla de alcohol cetilestearílico y de alcohol cetilestearílico oxietilenado (33 unidades OE) 80/20 vendida por la compañía TENSIA bajo la denominación comercial DEHSCONET® 390	3 g
Mezcla de mono- y de diestearato de glicerol vendida bajo la denominación comercial CERASYNTH® SD por la compañía ISP	2 g
Alcohol cetílico	2,5 g
Benzoato de alcohol de C ₁₂ -C ₁₅ vendido bajo la denominación comercial «FINSOLV TN» por WITCO	20 g
Polidimetilsiloxano vendido bajo la denominación DC200Fluid® por la compañía DOW CORNING	1,5 g
Glicerina	15 g
Conservantes, perfumes c.s.	
Agua desmineralizada csp	97 g

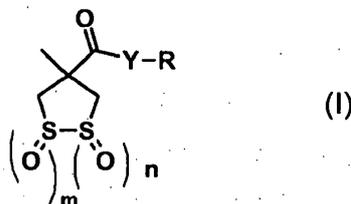
20

Esta crema se prepara según las técnicas clásicas de preparación de emulsiones disolviendo el filtro en la fase grasa que contiene los emulsionantes, calentando esta fase grasa alrededor de 70-80°C y añadiendo, bajo fuerte agitación, el agua calentada a la misma temperatura. Se mantiene la agitación durante 10 a 15 minutos, después se deja enfriar bajo agitación moderada, y alrededor de 40°C se añade finalmente el perfume y el conservante.

25

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética no terapéutica de al menos un compuesto ditiolano seleccionado entre los que responden a la fórmula (I)



en la que:

10 Y designa O, NR₁ o S

R₁ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo, saturado, lineal de C₁-C₂₀ o ramificado de C₃-C₂₀ o insaturado de C₂-C₂₀; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₈;

15 R designa un átomo de hidrógeno; o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₂₀ o ramificado de C₃-C₂₀ o insaturado de C₂-C₂₀; o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₈; o un grupo alquilo saturado de C₁-C₈ que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₈;

20 R posee eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂ en los que:

25 R₂ designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅ o insaturado de C₂-C₅, o un grupo fenilo;

R₃ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅ o insaturado de C₂-C₅; un grupo fenilo; un grupo acetilo. Cuando Y designa NR₁, R y R₁ pueden formar un anillo seleccionado entre pirrolidina, pirrolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepina

30 m = 0 o 1 o 2

n = 0 o 1 o 2

35 así como sus sales, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos, en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, con el objetivo de reforzar y/o preservar la protección antioxidante natural de la piel frente al estrés oxidativo causado en particular por las radiaciones UV.

40 2. Utilización según la reivindicación 1, para reforzar y/o preservar la protección antioxidante natural de la piel frente al estrés oxidativo causado por las radiaciones UV.

3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 o 2, en la que los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan entre aquellos en los que

45 Y designa S, O, NR₁

R₁ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₁₀ o ramificado de C₃-C₁₀;

50 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C₁-C₂₀ o ramificado de C₃-C₂₀; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₃; un grupo alquilo saturado de C₁-C₅ que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C₁-C₃; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C₁-C₅ sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂ en los que:

55 R₂ designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅ o insaturado de C₂-C₅,

R₃ designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C₁-C₅ o ramificado de C₃-C₅; un grupo fenilo; un grupo acetilo;

cuando $Y = NR_1$, R y R_1 pueden formar un anillo pirrolidina,

$n = 0$ o 1 o 2

5

$m = 0$ o 1 o 2

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

10 4. Utilización según la reivindicación 3, en la que los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan entre aquellos en los que

Y designa O o NR_1 ;

15 R_1 designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_{10} o ramificado de C_3 - C_{10} ;

20 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_{10} o ramificado de C_3 - C_{10} ; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado de C_1 - C_3 que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C_1 - C_4 sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados de entre OR_2 , SR_2 ; NR_2R_3 , $COOR_2$ en los que:

25 R_2 designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C_1 - C_5 o ramificado de C_3 - C_5 ,

R_3 designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado, lineal, de C_1 - C_5 o ramificado de C_3 - C_5 ;

$n = 0$ o 1 o 2

30 $m = 0$ o 1 o 2

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

35 5. Utilización según la reivindicación 4, en la que los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre aquellos en los que

Y designa NR_1

40 R_1 designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_4 ;

45 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_{10} o ramificado de C_3 - C_{10} ; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_4 sustituido por un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH , OMe ; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C_1 - C_4 sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH , $NHAc$, SR_2 , $COOR_2$, siendo R_2 un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C_1 - C_4 ;

$n = 0$ o 1 o 2 , $m = 0$ o 1 o 2

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

50 6. Utilización según la reivindicación 5, en la que los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre aquellos en los que

Y designa NH

55 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_{10} o ramificado de C_3 - C_{10} ; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado, lineal, de C_1 - C_4 sustituido por un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH , OMe ; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C_1 - C_4 sustituido con uno o varios grupos idénticos o no seleccionados entre OH , $NHAc$, SR_2 , $COOR_2$, siendo R_2 un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C_1 - C_4 ;

60

$n = 0$ o 1 o 2 ;

$m = 0$ o 1 o 2 ;

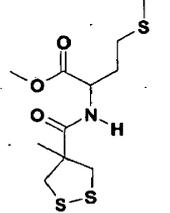
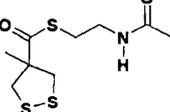
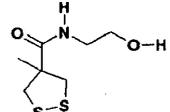
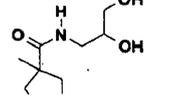
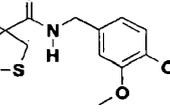
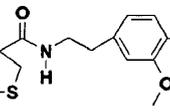
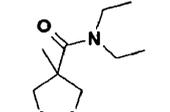
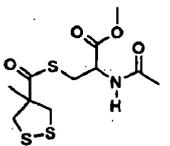
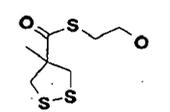
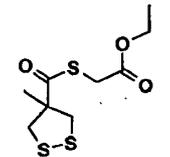
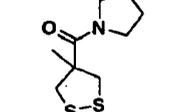
65

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre los compuestos siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
3		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de metilo
4		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de etilo
5		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de propilo
6		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de bencilo
7		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida de N-metilo
8		Ácido {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino}acético
9		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de octilo
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
11		N-butil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

ES 2 563 043 T3

N°	Estructura	Nombre químico
12		2-[[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo
13		S-[2-(acetilamino)etil]4-metil-1,2-ditiolan-4-carbotioato
14		N-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
15		N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
16		N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
17		N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
18		N,N-di-etil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
19		2-(acetilamino)-3-[[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]sulfanil]propanoato de metilo
20		S-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1,2-ditiolan-4-carbotioato
21		[[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]sulfanil]acetato de etilo
22		[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]pirrolidina

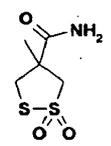
ES 2 563 043 T3

N°	Estructura	Nombre químico
23		1-óxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
24		1,1-dióxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
25		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de etilo
26		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
27		1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
28		1,1,2,2-tetraóxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
29		4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditiolan-4-carboxamida
30		4-metil-N-fenil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
31		N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
32		N-propil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
33		N-pentil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
34		N-hexil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

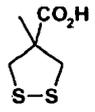
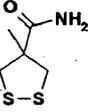
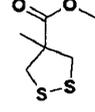
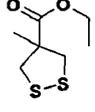
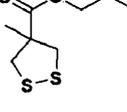
N°	Estructura	Nombre químico
35		N-octil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
36		N-propil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
37		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de butilo
38		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de isopropilo
39		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de pentilo
40		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de hexilo
41		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de heptilo

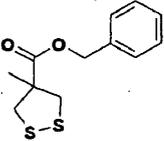
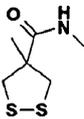
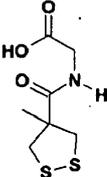
8. Utilización según la reivindicación 7, en la que los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan entre los compuestos siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
9		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de octilo
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
26		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

N°	Estructura	Nombre químico
27		1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida

9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con el objetivo de reforzar y/o preservar el porcentaje de glutatión intracelular endógeno que aporta la protección antioxidante natural de la piel frente al estrés oxidativo, causado por las radiaciones UV.
- 5 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con el objetivo de reforzar y/o preservar los sistemas de defensa antioxidante celular endógenos de las células de la piel.
- 10 11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con el objetivo de preparar la piel a una exposición solar.
12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con el objetivo de prevenir y/o limitar la formación de radicales libres y/o eliminar los radicales libres presentes en las células.
- 15 13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con el objetivo de prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento cutáneo, en particular
- (i) la pérdida de firmeza y/o de elasticidad y/o de tonicidad de la piel;
- 20 (ii) el aspecto seco y áspero de la piel;
- (iii) la deshidratación cutánea;
- 25 (iv) la atrofia epidérmica y/o la rugosidad cutánea y/o la sequedad cutánea.
14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con el objetivo de prevenir y/o tratar los efectos nefastos de la contaminación sobre la piel.
- 30 15. Compuesto ditiolano de la fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7, con la excepción de los compuestos 1 a 8 siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
3		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de metilo
4		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de etilo
5		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de propilo

N°	Estructura	Nombre químico
6		4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxilato de bencilo
7		N-metil 4-metil-1,2-ditiolan-4-carboxamida
8		Ácido [[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino]acético

16. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14.

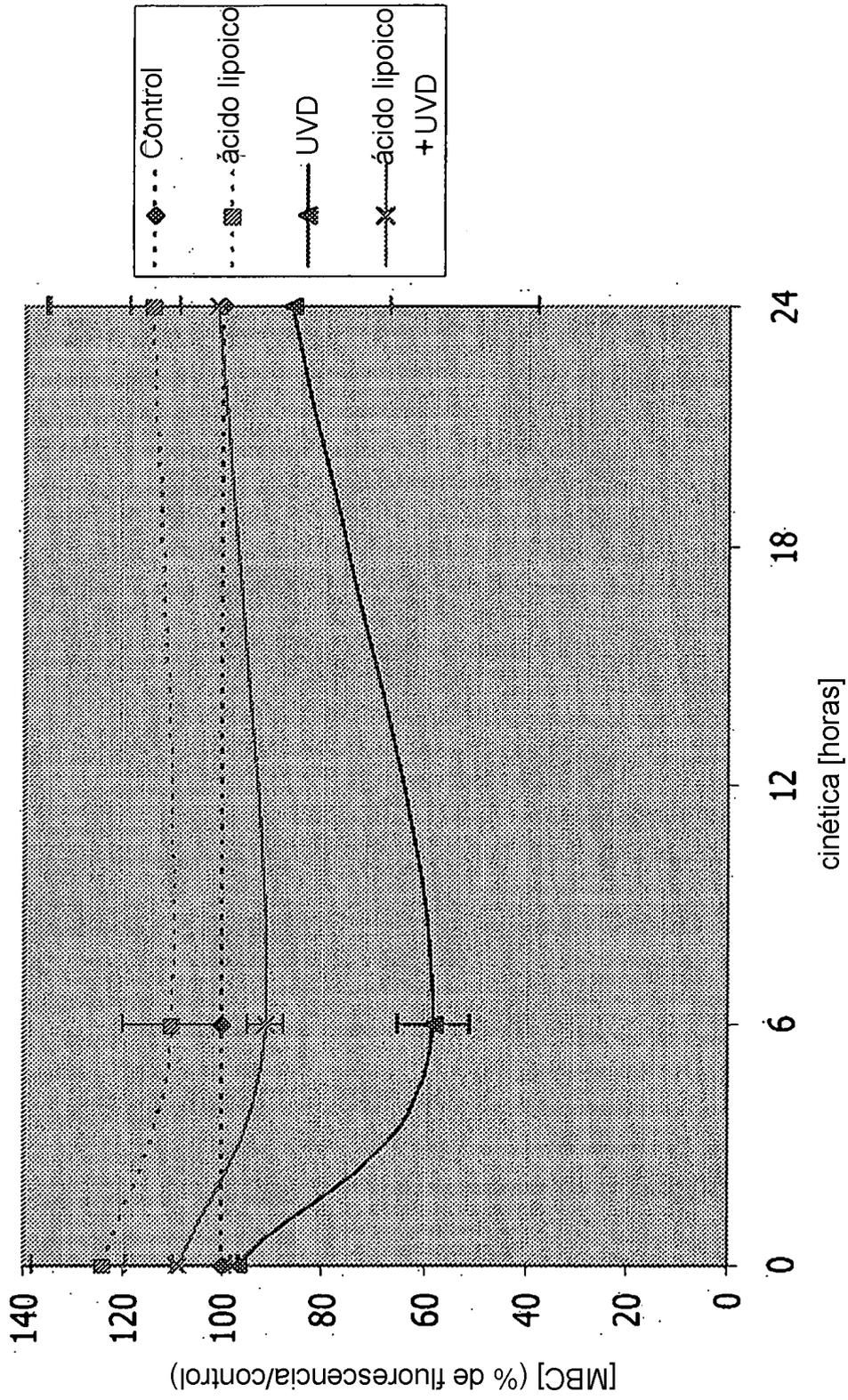


Fig 1.

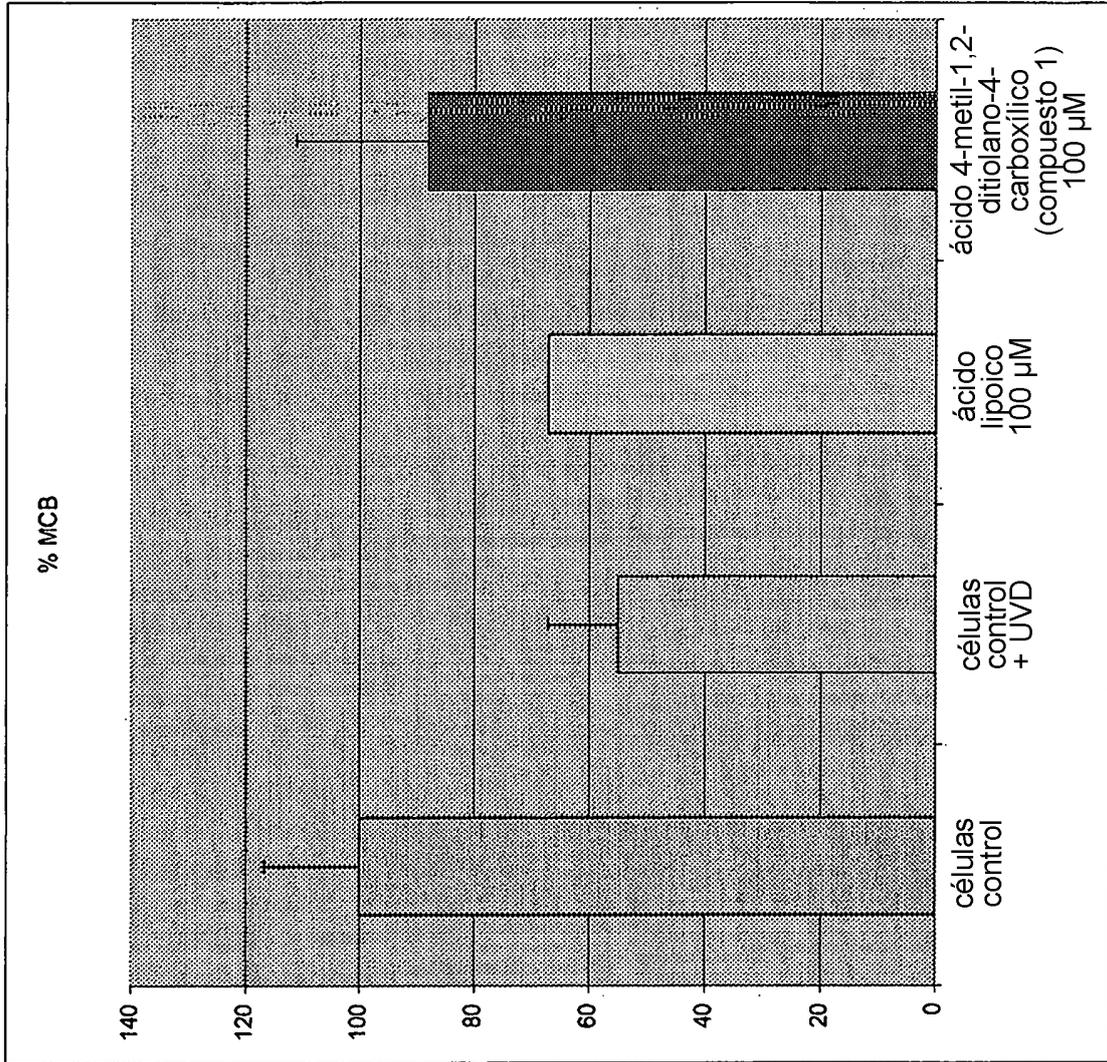


Fig 2

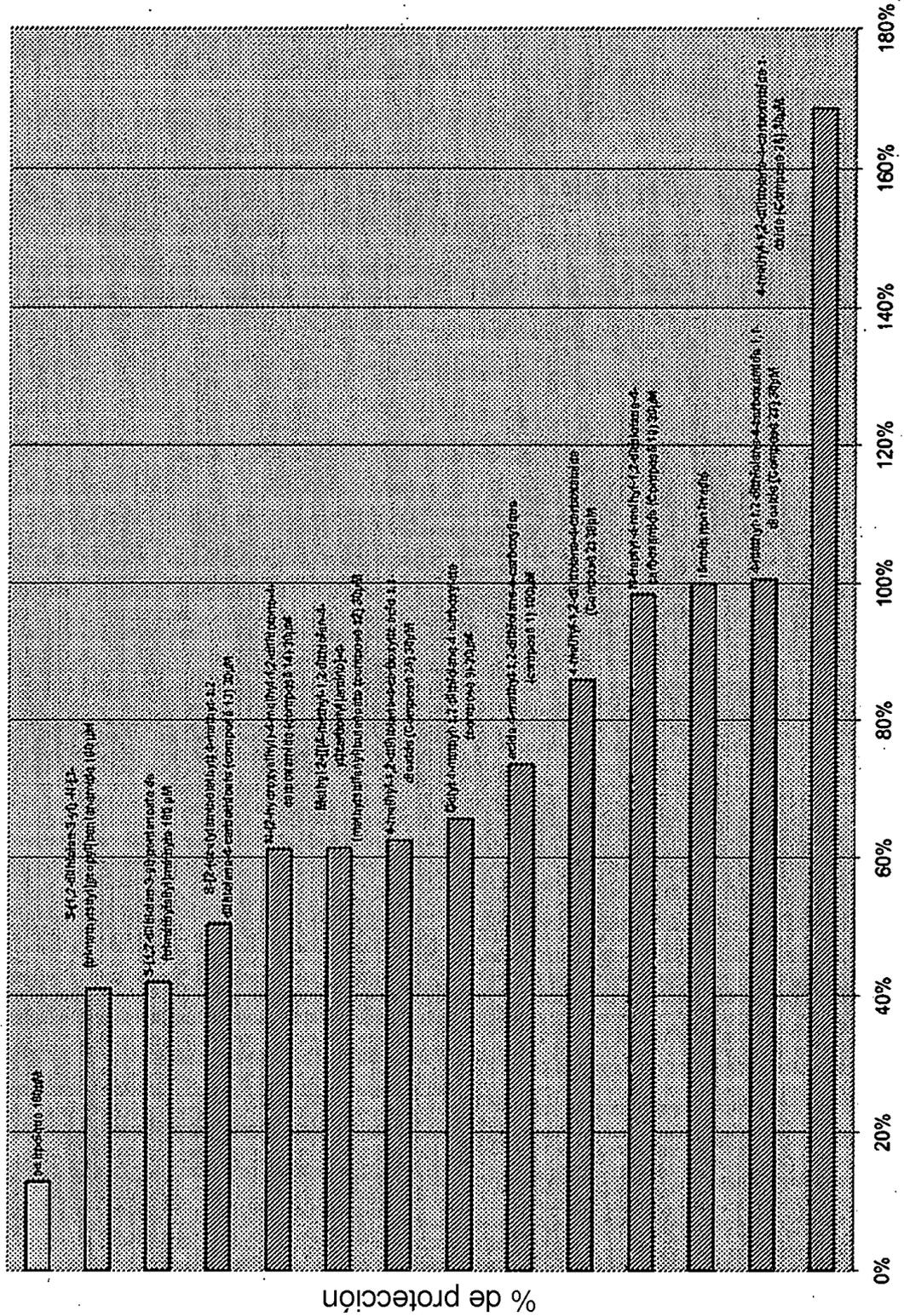


Fig 3