

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 390**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2013 PCT/IB2013/054635**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13183017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13742276 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2858624**

54 Título: **Compuestos para la piel seca y aplicación antienvjecimiento**

30 Prioridad:

06.06.2012 FR 1255267

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

27.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARAT, XAVIER;
MULLER, BENOIT;
THOMAS-COLLIGNON, AGNÈS y
BERNARD, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 603 390 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

Compuestos para la piel seca y aplicación antienvjecimiento

- 5 [0001] La presente invención está dirigida a proporcionar nuevos compuestos para prevenir y/o tratar un trastorno cutáneo, más particularmente un trastorno estético de la piel. La presente invención se refiere más particularmente a los defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de la epidermis.
- 10 [0002] Por "piel" se entiende la totalidad de la piel del cuerpo, incluyendo el cuero cabelludo y las mucosas. Por "apéndices de la piel" se entienden el vello del cuerpo, las pestañas, el pelo de la cabeza y las uñas.
- [0003] La epidermis, la parte superficial de la piel, es un tejido donde las células se unen y entrelazan entre sí, y se encuentran sobre una membrana basal. La epidermis forma un revestimiento externo que comprende glándulas sudoríparas o sebáceas y folículos pilosos. Está dividida de forma convencional en una capa basal de queratinocitos que comprende, en particular, células madre cutáneas, y que constituye la capa germinal de la epidermis; una capa espinosa que consiste en un número de capas de células poliédricas dispuestas sobre la capa basal; una capa "granulosa" que comprende de una a tres capas de "células aplanadas" que contienen diferentes inclusiones citoplásmicas, gránulos de queratohialina; y, finalmente, un conjunto de capas superiores, denominado capa córnea o estrato córneo (SC), que consiste en queratinocitos en la fase terminal de su diferenciación, denominados corneocitos.
- 15 [0004] El estrato córneo, la parte más exterior de la piel, que proporciona la función de barrera entre el organismo y el medio ambiente, y el tallo capilar, que es la parte emergente del folículo capilar que constituye la cabeza del cabello, ambos representan el resultado del proceso de diferenciación de queratinocitos. La diferenciación epidérmica sigue un proceso de maduración en el que los queratinocitos de la capa basal se diferencian y migran para dar lugar a la formación de los corneocitos, que son células muertas que están completamente queratinizadas. Esta diferenciación es el resultado de fenómenos muy bien coordinados que llevarán al mantenimiento de la homeostasis epidérmica y darán a la piel una apariencia sana, joven, luminosa y suave.
- 20 [0005] Durante el envejecimiento, se producen muchas alteraciones fisiológicas en la piel, originadas por la disfunción de la homeostasis epidérmica, y en particular por la disfunción de la diferenciación epitelial de los queratinocitos y/o de la síntesis de proteoglicanos. Las alteraciones en la homeostasis epidérmica se manifiestan principalmente por una reducción en la diferenciación de los queratinocitos, dando lugar a un déficit en la matriz proteica de las células córneas, a un aumento en las metaloproteasas, y en su actividad degradadora de la matriz extracelular, y también en una disminución en la síntesis de los diferentes glicosaminoglicanos. Estas alteraciones se manifiestan también, generalmente, en la aparición de un microrrelieve más marcado de la piel, e incluso de líneas de expresión, y finalmente en la presencia de arugas profundas, una pérdida de elasticidad, una sensación rugosa y sequedad de la piel. Histológicamente, se observa un aplanando de la unión dermoepidérmica y una reducción en el grosor de la dermis y la epidermis. El contenido en colágeno de la piel y el contenido en glicosaminoglicano disminuyen también, y la función de barrera de la piel envejecida puede verse afectada.
- 25 [0006] Además, el estrato córneo, debido a su naturaleza sólida y su estructura compacta estratificada, proporciona una función de barrera: en particular se opone a la pérdida de agua transcutánea, también denominada "pérdida de agua insensible". Por consiguiente, una de las funciones del estrato córneo es tomar y retener el agua presente en la epidermis, y cualquier alteración en la estructura del EC y/o la función del EC se puede manifestar en cambios en la hidratación cutánea. La hidratación es proporcionada a la piel por el agua de las capas profundas y por la transpiración. Un desequilibrio en la hidratación cutánea se puede manifestar en consecuencias profundas, tanto fisiológicas como cosméticas.
- 30 [0007] Los trastornos de hidratación cutánea, y especialmente la sequedad cutánea, se observan frecuentemente con la edad y/o los cambios climáticos. Sin embargo, tales condiciones también se pueden manifestar en individuos jóvenes.
- 35 [0008] La condición de sequedad de la piel puede tener un origen constitucional adquirido o no patológico, o puede tener un origen constitucional patológico.
- 40 [0009] Numerosos factores externos pueden hacer que la piel se seque o pueden agravar esta condición. Estos factores incluyen condiciones climáticas tales como el frío o el viento, radiación solar y exposición a ciertos agentes químicos o terapéuticos.
- 45 [0010] Fisiológicamente, la piel seca está frecuentemente asociada a un descenso en el nivel de hidratación de la piel y con una alteración en el proceso de maduración del estrato córneo, el signo más visible de ello es la aparición de escamas en la superficie cutánea. En términos sensoriales, la piel seca puede estar caracterizada por una sensación de tirantez y/o de tensión de la piel.
- 50 [0011] Muchos factores epidérmicos cuya expresión, actividad biológica o maduración se ven perjudicadas, reducidas o aumentadas, se conocen por estar implicados, directa o indirectamente, en la incidencia y manifestación de defectos o

trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de la epidermis, y más particularmente de la piel envejecida o los signos cutáneos de envejecimiento, o de la piel seca o signos de sequedad cutánea.

5 [0012] Además, en las solicitudes de patente presentadas bajo los números FR 10 601 83 y FR 10 601 79, se aportó una descripción de cómo la interacción entre SASPasa y FLG2 da lugar a un aumento en la actividad proteolítica de la SASPasa. Esta actividad proteolítica está implicada en la descomposición de la corneodesmosina, y, en consecuencia, desempeña una función en la regulación de la homeostasis epidérmica, en particular mediante la regulación de fenómenos de descamación, de proliferación o de diferenciación de las células. Además, esta función de la SASPasa fue confirmada por la observación de su capacidad para hidrolizar ciertas formas de filagrina, una proteína esencial para la organización, función e hidratación de la barrera epidérmica (Matsui *et al.*, EMBO Mol Med, 2011, 3:320).

15 [0013] La posesión de compuestos activos, en particular derivados de pirido-pirimidina, capaces de modular esta interacción demuestra, por lo tanto, que es un gran componente para la producción de un cosmético o arsenal terapéutico para contrarrestar defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de la epidermis.

20 [0014] Un número de derivados de pirido-pirimidina se conocen, por ejemplo, de la JP 59-225,188, Sarma *et al.* (2010; Molecular Diversity; vol. 15, no.3, pp. 697-705), Pastor (1994; Tetrahedron; vol.50, no.27, pp. 8085-8098), Verma *et al.* (2012; Tetrahedron; pp. 2595-2600); Agarwal *et al.* (2005; Tetrahedron Letters; vol.46, no.8, pp. 1345-1348), o Kajino & Meguro (1990; Heterocycles. International Journal for Reviews and Communications in Heterocyclic Chemistry; vol.31, no.12, pp. 2153-2161).

25 [0015] Ninguno de estos documentos enseña derivados de pirido-pirimidina conforme a la invención y/o la implementación de derivados de pirido-pirimidina para prevenir y/o tratar un defecto estético en la piel y/o sus apéndices que esté relacionado con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis.

30 [0016] Es por lo tanto muy importante encontrar nuevos objetivos, nuevos compuestos activos que actúen en el origen de los defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de la epidermis.

[0017] Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de nuevos activos que sean capaces de ejercer una acción cosmética o terapéutica beneficiosa en la piel envejecida.

35 [0018] Existe también una necesidad de nuevos activos que sean capaces de realizar una acción preventiva y/o de cuidado con respecto a la piel envejecida, esta acción siendo duradera en el tiempo.

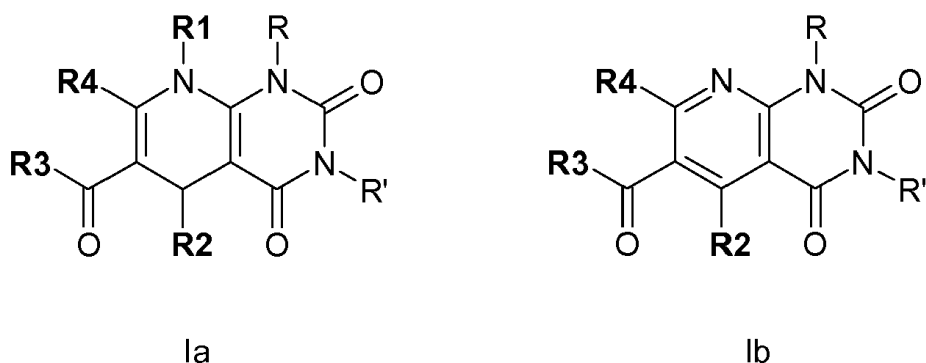
[0019] También existe una necesidad de nuevos activos o nuevos tratamientos para la promoción y/o el refuerzo de la hidratación de la piel.

40 [0020] Hay también una necesidad de nuevos activos o nuevos tratamientos para prevenir y/o tratar la piel seca o los signos de envejecimiento de la piel.

45 [0021] El objeto de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

[0022] Por consiguiente, conforme a un primer objeto, la invención se refiere al uso cosmético, como agente para prevenir y/o tratar un defecto estético en la piel y/o sus apéndices que está provocado por un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis, de una cantidad eficaz de al menos un compuesto representado por una de las fórmulas generales, (Ia) o (Ib):

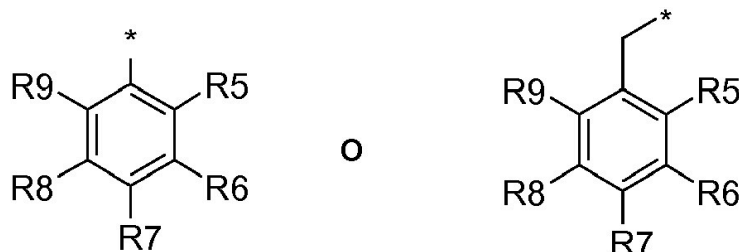
50



donde:

- R¹ representa H; -C(O)R¹⁰, con R¹⁰ representando un alquilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃, o un fenilo;
- R² representa H; un grupo alquilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₁₂, más particularmente C₁-C₆, o incluso C₂-C₄; o un grupo seleccionado de:

5



donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -NO₂; -OH; OR¹⁰; -CN; un flúor; Cl; I; Br; -CF₃; un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄; un fenilo; -OC(O)-R¹⁰; -O-Ph-X con X representando H, -OH, -NO₂, un flúor, un alcoxi o alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃; con R¹⁰ siendo tal y como se ha definido anteriormente,

10

- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃, o un fenilo,

15

- R⁴ representa un alquilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, C₂-C₄, o incluso C₂-C₃; o un fenilo,
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

20

[0023] Los inventores han observado, de forma imprevista, que estos compuestos de estos tipos, en particular, están dotados de propiedades proproliferativas fuertes y, en particular, inducen un aumento en CD44. En conjunto, por lo tanto, estas propiedades hacen los compuestos de la invención particularmente efectivos contra los defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis.

25

[0024] El uso de un compuesto de la invención permite restaurar y/o conferir una apariencia joven a la piel de la persona.

30

[0025] Según otra ventaja, el uso conforme a la invención puede reducir y/o tratar los signos del envejecimiento de la piel.

[0026] Según otra ventaja, el uso conforme a la invención puede promover el mantenimiento de la homeostasis y/o las propiedades de barrera de una piel envejecida.

35

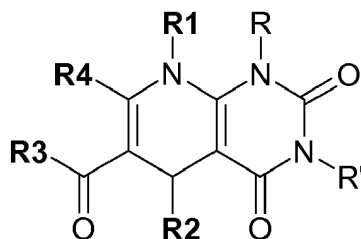
[0027] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, en cantidad eficaz en una composición farmacéutica o dermatológica, para prevenir y/o tratar la piel seca constitucional patológica seleccionada de dermatitis atópica e ictiosis.

40

[0028] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un método cosmético para prevenir y/o tratar un defecto estético en la piel y/o sus apéndices que está relacionado con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis en un individuo que requiere el mismo, que comprende al menos un paso de administración a dicho individuo de al menos una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención.

45

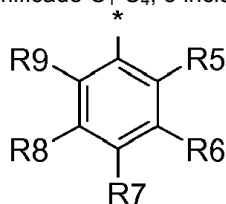
[0029] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (IIa):



IIa

donde:

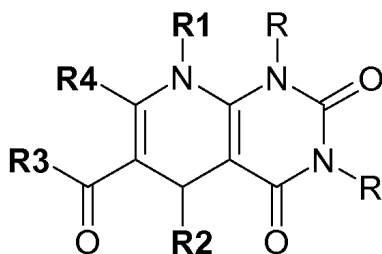
- R¹ representa H, y
- R² representa un alquilo saturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃; o



- 5 donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; OR¹⁰, con R¹⁰ representando un alquilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃, o un fenilo,
- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ representando H, o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂;
 - R⁴ representa un alquilo saturado, lineal o ramificado C₁-C₄, C₂-C₄, o incluso C₂-C₃,
- 10 • R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

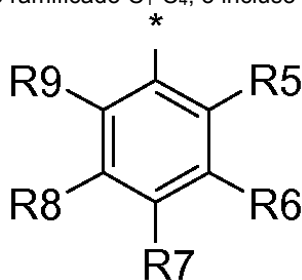
- 15 [0030] Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto, como tal, representado por la fórmula general (IIa):



IIa

donde:

- R¹ representa H, y
- R² representa un alquilo saturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃; o



- 20 donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; OR¹⁰, con R¹⁰ representando un alquilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃, o un fenilo,
- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ representando H, o un alquilo, saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂;
 - R⁴ representa un alquilo saturado, lineal o ramificado C₂-C₄, o incluso C₂-C₃,
- 25 • R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,
- o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

- 30 [0031] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula general (IIa) tal como se ha definido anteriormente, y más particularmente de ahora en adelante.

- 35 [0032] En el sentido de la presente invención, el término "prevenir" se refiere a reducir un riesgo de aparición o reducir una probabilidad de incidencia del fenómeno en cuestión.

[0033] En el sentido de la presente invención, "cantidad efectiva" de un compuesto de la invención significa una cantidad de este compuesto que sea suficiente y necesaria para generar un efecto de prevención y/o de tratamiento en defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o

proliferación de las células de una epidermis. Tal cantidad se puede determinar por cualquier método conocido por la persona experta, como por ejemplo mediante pruebas *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, tales como ensayos clínicos.

5 [0034] En el sentido de la presente invención, un "medio fisiológicamente o cosméticamente o farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio compatible con la administración a una persona, más particularmente a la piel y los apéndices de dicha persona.

10 [0035] En la presente invención, un alquilo o alcoxi de una longitud determinada abarca todas las sub-gamas individuales de alquilo o alcoxi. Por consiguiente, y en una forma no limitativa, un alquilo o alcoxi C₁-C₁₂ abarca un alquilo o alcoxi C₁-C₁₂, C₁-C₁₁, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄ o C₂-C₃.

[0036] Por consiguiente, un alquilo o alcoxi C₁-C₄ abarca un alquilo o alcoxi C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃ o C₃-C₄.

15 Defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis

20 [0037] Los compuestos de la invención se consideran particularmente ventajosos en la prevención y/o tratamiento de los defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis.

[0038] Dependiendo del grado de intensidad de la aparición de estos trastornos o defectos, pueden surgir de trastornos estéticos o defectos de la piel o de trastornos patológicos o defectos de la piel. Tal clasificación es parte de las habilidades de una persona experta.

25 [0039] Los trastornos o defectos de la piel más particularmente en cuestión en la presente invención son los asociados con pieles envejecidas y/o secas.

30 [0040] Según una forma de realización, los compuestos de la invención son especialmente adecuados para prevenir y/o tratar piel envejecida y/o signos cutáneos de envejecimiento, un trastorno de la función de barrera de la epidermis, o una piel seca y/o signos de sequedad de piel.

Piel envejecida

35 [0041] Por "piel envejecida" se entiende una condición general de la piel producida por el envejecimiento cronológico y/o el envejecimiento fotoinducido.

[0042] Por "signos cutáneos de envejecimiento" se entienden todas las modificaciones de la apariencia externa de la piel que son provocadas por el envejecimiento, ya sea cronológico y/o fotoinducido en su origen.

40 [0043] Dependiendo del grado de intensidad de la aparición de un trastorno cutáneo de la piel envejecida, el trastorno puede ser un trastorno estético de la piel o un trastorno patológico de la piel. Tal clasificación está en las habilidades de la persona experta.

45 [0044] Ejemplos de estas modificaciones contempladas en la invención incluyen cualquier modificación de la apariencia externa de la piel provocada por el envejecimiento, ya sea envejecimiento cronológico y/o fotoinducido, como por ejemplo arrugas y líneas de expresión, piel marchita, piel floja, falta de elasticidad y/o de tono en la piel, emaciación de la dermis y/o descomposición de las fibras de colágeno, dando a la piel una apariencia flácida y arrugada.

50 [0045] Según una forma de realización preferida, los compuestos de la invención son especialmente adecuados para prevenir, reducir y/o tratar las arrugas, las líneas de expresión o un deterioro en el microrrelieve.

55 [0046] También se contemplan en la presente invención todas las modificaciones internas de la piel que no se manifiestan sistemáticamente en una apariencia externa modificada, como por ejemplo todas las degradaciones internas de la piel, y más particularmente la descomposición de fibras de elastina, o fibras elásticas, como resultado de la exposición a la radiación ultravioleta.

60 [0047] Según otra forma de realización preferida, los compuestos de la invención son especialmente adecuados para reforzar las propiedades mecánicas de la piel, más particularmente para combatir la piel marchita, flácida, floja, hundida y/o emaciada, y/o para reforzar y/o restaurar la elasticidad o la firmeza de la piel.

65 [0048] Según otra forma de realización preferida, las señales cutáneas del envejecimiento a las que se dirige la invención se pueden seleccionar de emaciación de la piel, una pérdida de firmeza, una pérdida de elasticidad, una pérdida de densidad, o una pérdida de tonicidad en la piel, la aparición de un microrrelieve marcado de la piel, la formación y/o la presencia de líneas de expresión y/o arrugas, un deterioro en la complexión de la piel, una apariencia acartonada de la piel, un deterioro en el olor de la piel, un hundiendo de la piel o un marchitado de la piel.

[0049] Los signos cutáneos de envejecimiento a los que se dirige la invención se seleccionan preferiblemente de emaciación de la piel, la aparición de un microrrelieve marcado de la piel, la formación y/o la presencia de líneas de expresión y/o arrugas, hundimiento de la piel y marchitado de la piel.

5 [0050] Más preferiblemente aún, los signos cutáneos de envejecimiento a los que se dirige la invención se seleccionan de la aparición de un microrrelieve marcado en la piel, la formación y/o la presencia de líneas de expresión y/o arrugas, el hundiendo de la piel y el marchitado de la piel.

10 [0051] Más particularmente, los signos cutáneos de envejecimiento a los que se dirige la invención se refieren a emaciación de una epidermis y/o una pérdida de firmeza, elasticidad, densidad y/o tonicidad de una epidermis y/o la formación de arrugas y líneas de expresión.

Piel seca

15 [0052] Por "hidratación de la piel" se entiende la totalidad de los mecanismos celulares y moleculares que se producen al aportar y mantener la presencia de una cantidad de agua fisiológica en la epidermis y la dermis, y también la cantidad resultante de agua.

20 [0053] Según un aspecto, la invención pretende mantener o incluso estimular la homeostasis de estos mecanismos, y así promover y/o reforzar la hidratación cutánea. Por consiguiente, conforme a un aspecto, la invención se aplica a la piel que tiene un estado hidratado fisiológico, también clasificado como normal.

25 [0054] Según otro aspecto, la invención pretende restaurar el equilibrio y/o reducir el riesgo de incidencia de un desequilibrio en la homeostasis de estos mecanismos, y así prevenir y/o tratar la piel seca y/o los signos de sequedad cutánea.

[0055] Por "piel seca" se entiende un estado general de la piel que se produce por un déficit de agua en la epidermis y/o la dermis.

30 [0056] Por "signos de piel seca" se entienden todas las modificaciones de la apariencia de la piel que son causadas por un déficit de agua en la epidermis y/o la dermis.

35 [0057] Dependiendo del grado de manifestación del déficit de agua de la piel, una piel seca puede aparecer gruesa al tacto, arrugada, o incluso cubierta con escamas. Una piel seca se puede manifestar, esencialmente, en una sensación de tirantez y/o tensión.

[0058] La piel seca se pueden manifestar en un trastorno de descamación y puede presentar etapas diferentes dependiendo de la gravedad de esta descamación.

40 [0059] Cuando la piel está ligeramente seca, estas escamas son abundantes pero apenas visibles a simple vista, produciéndose eliminación corneocito a corneocito. Estas escamas son cada vez menos en número, pero cada vez más visibles a simple vista, a medida que este trastorno empeora; las masas pueden comprender varios cientos de corneocitos, representando así masas más o menos grandes, denominadas escamas.

45 [0060] La sequedad de la piel puede ser constitucional o adquirida.

[0061] En el caso de piel seca constitucional, hay dos categorías que pueden ser distinguidas: piel patológica y piel no patológica.

50 [0062] La piel seca constitucional patológica es esencialmente representada por la dermatitis atópica y la ictiosis. Es prácticamente independiente de las condiciones externas y su origen son modificaciones genéticas conocidas o desconocidas. Las modificaciones genéticas conocidas que afectan a la hidratación cutánea incluyen, por ejemplo, modificaciones del gen de la transglutaminasa-1 o modificaciones del gen de la filagrina.

55 [0063] Según una forma de realización, los compuestos de la invención son especialmente adecuados para prevenir y/o tratar la piel seca constitucional patológica seleccionada de dermatitis atópica e ictiosis.

60 [0064] En el caso de la piel seca constitucional no patológica, la gravedad del estado de sequedad puede en sí depender de factores externos. En esta categoría de piel están incluidas la piel senil (caracterizada por una reducción general en el metabolismo cutáneo con la edad), piel frágil (altamente sensible a los factores externos y frecuentemente acompañada de eritema y rosácea) y xerosis común (de origen genético probable, y manifestada principalmente en la cara, los brazos y el dorso de las manos).

65 [0065] En el caso de la piel seca adquirida, la intervención de parámetros externos tales como la exposición a agentes químicos, a condiciones climáticas adversas, a la radiación solar o también a determinados tratamientos terapéuticos

(retinoides, por ejemplo) es un factor determinante. Bajo estas influencias externas, la epidermis puede entonces secarse temporalmente y localmente. Esto puede afectar a cualquier tipo de epidermis.

5 [0066] Sin tener en cuenta el origen, la piel afectada por la sequedad puede presentar, en términos generales, los siguientes signos: una apariencia de que es rugosa al tacto y escamosa, y flexibilidad y elasticidad reducida.

[0067] La piel seca, también llamada "xerosis", puede aparecer a cualquier edad, y puede no estar relacionada con una condición patológica. En este caso, se denomina sequedad "adquirida".

10 [0068] La xerosis, sin embargo, se vuelve más frecuente y problemática con la edad, especialmente en las mujeres. Se denomina entonces xerosis senil. Además, las mujeres generalmente padecen un agravamiento de la sequedad cutánea durante la menopausia, probablemente debido al trastorno hormonal que es una característica de este fenómeno. Aquellas áreas más fuertemente afectadas son la parte inferior de las piernas, la parte dorsal de los antebrazos y las manos.

15 [0069] Como se ha mencionado anteriormente, la sequedad adquirida puede estar sujeta a factores externos. Por ejemplo, la aparición de piel seca puede ser provocada por frío, tiempo seco e invernal. Entonces se denomina xerosis invernal. La sequedad cutánea también puede estar producida por estrés exógeno, de origen químico, tal como de tipo detergente aniónico, por ejemplo, o incluso de origen mecánico (frotamiento, afeitado).

20 [0070] Según una forma de realización, el uso cosmético de la invención puede ventajosamente servir para prevenir y/o tratar la piel seca senil o frágil, o la xerosis, seleccionada en particular de xerosis común, xerosis senil e xerosis de invierno.

25 [0071] Según una forma de realización, la piel seca contemplada en la invención puede ser más particularmente piel joven.

30 [0072] Aunque ningún estudio ha demostrado ningún efecto de sequedad en el origen y formación de las arrugas y las líneas de expresión que sea esencialmente atribuible al envejecimiento, desde un punto de vista visual, la piel seca hace que tales características sean más aparentes. La piel seca puede por lo tanto ser piel joven o envejecida con arruga o líneas de expresión. Las arrugas y las líneas de expresión posteriores a la sequedad cutánea no están por lo tanto relacionadas con el envejecimiento de piel.

35 [0073] Además, desde un punto de vista sensorial, la sequedad cutánea se caracteriza por una sensación de tirantez y/o picor. Por cuestiones obvias, estas manifestaciones no son solo una fuente de incomodidad, o incluso dolor, sino también tienen una apariencia poco atractiva.

[0074] Según una forma de realización, el uso cosmético de la invención puede ventajosamente servir para prevenir y/o tratar la sequedad asociada al picor de la piel y/o las sensaciones de tirantez.

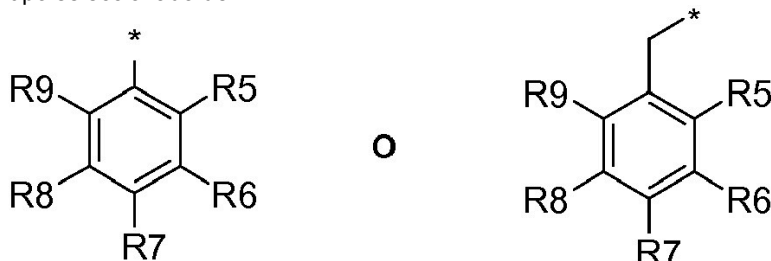
40 [0075] Ejemplos de signos de sequedad de la piel que se contemplan en la invención incluyen piel marchita, falta de elasticidad, flexibilidad y/o de tono de la piel, sensación rugosa, la presencia de grietas, descamación, la presencia de escamas, o arrugas y líneas de expresión relacionadas con la piel seca.

45 **Compuestos**

[0076] Según una forma de realización, un compuesto más particularmente contemplado según la invención puede estar representado por una de las fórmulas generales (Ia) o (Ib), tal como se ha definido anteriormente.

50 [0077] Según una forma de realización preferida, un compuesto de la invención puede estar representado por la fórmula general (Ia) donde:

- R¹ representa H,
- R² representa H; un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₁₂, más particularmente C₁-C₆, o incluso C₂-C₄; o un grupo seleccionado de:

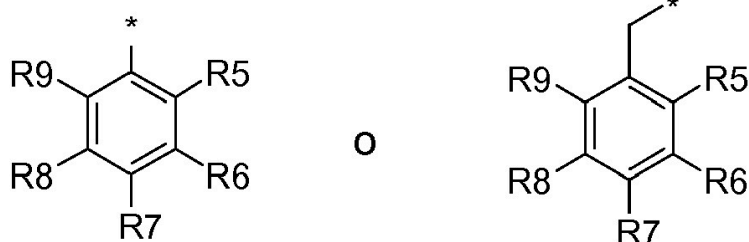


donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -NO₂; -OH; OR¹⁰; -CN; un flúor; Cl; I; Br; -CF₃; un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃; un fenilo; -OC(O)-R¹⁰; -O-Ph-X con X representando H, -OH, -NO₂, un flúor, un alcoxi o alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, o incluso C₂-C₃;

- R³ representa un grupo OR¹¹,
- R⁴ representa un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₄, C₂-C₄, o incluso C₂-C₃; o un fenilo,
- R¹⁰ representa un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo, y R¹¹ representa H; o un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado lineal o ramificado; o un fenilo,
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto. Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede representar por la fórmula general (Ia) donde:

- R¹ representa H,
- R² representa H; un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₁₂, más particularmente C₁-C₆, o incluso C₂-C₄; o un grupo seleccionado de:



donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; OR¹⁰; -CN; un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo;

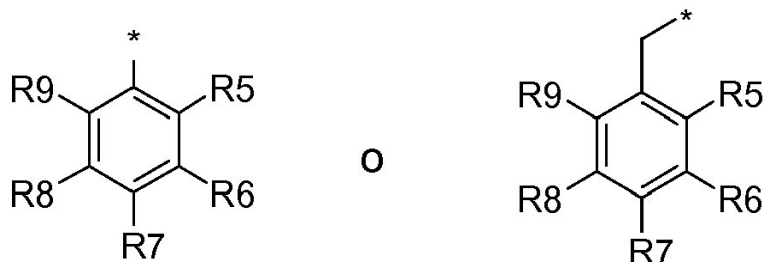
- R³ representa un grupo-OR¹¹,
- R⁴ representa un alquilo saturado, lineal o ramificado, C₁-C₄, C₂-C₄, o incluso C₂-C₃,

- R¹⁰ representa un, alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo, y R¹¹ representa H; o un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo,
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

[0078] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención puede estar representado por la fórmula general (Ia) donde:

- R¹ representa H,
- R² representa un grupo alquilo C₁-C₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₄; o un grupo seleccionado de:



donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno del otro, H; -OH; -OR¹⁰; -CN; un, saturado o insaturado lineal o ramificado C₁-C₃, con R¹⁰ siendo un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₃, o un fenilo,

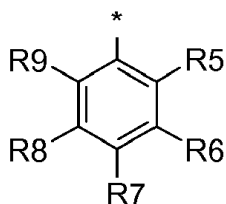
- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃,
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₃,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

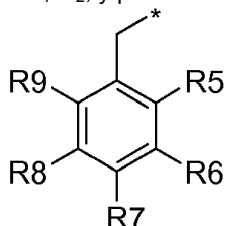
[0079] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención puede estar representado por la fórmula general (Ia) donde:

- R¹ representa H,

• R² representa un grupo alquilo saturado, lineal o ramificado C₁-C₆ o incluso C₂-C₄, y preferiblemente representa un metilo, un etilo, un *n*-propilo, un isopropilo, un *n*-butilo, un *sec*-butilo, un *isobut*ilo, un *terc*-butilo, y preferiblemente un isobutilo; un grupo



5 donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; -OR¹⁰; -CN, con R¹⁰ siendo un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂, y preferiblemente un metilo, o un fenilo; o un grupo



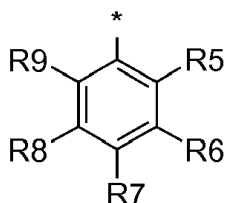
donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan H

• R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, un alquilo C₁-C₄ saturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃,
 • R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂, y preferiblemente un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

15 [0080] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención puede estar representado por la fórmula general (Ia) donde:

• R¹ representa H,
 • R² representa un grupo alquilo saturado, lineal o ramificado C₁-C₆ o incluso C₂-C₄, y preferiblemente representa un metilo, un etilo, un *n*-propilo, un isopropilo, un *n*-butilo, un *sec*-butilo, un *isobut*ilo, un *terc*-butilo, y preferiblemente un isobutilo; un grupo

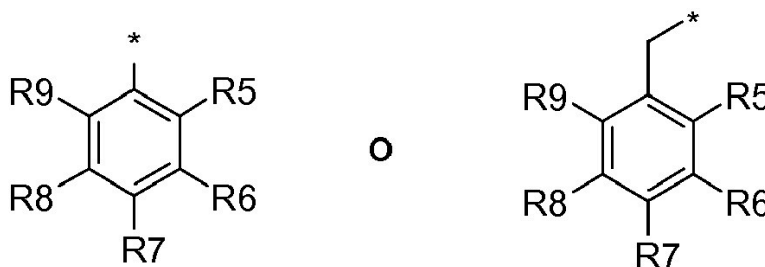


donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; -OR¹⁰; -CN, con R¹⁰ siendo un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂, y preferiblemente un metilo, o siendo un fenilo;

• R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, un alquilo C₁-C₄ saturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃,
 • R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂, y preferiblemente un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

30 [0081] Más preferiblemente R² puede representar un grupo seleccionado de:

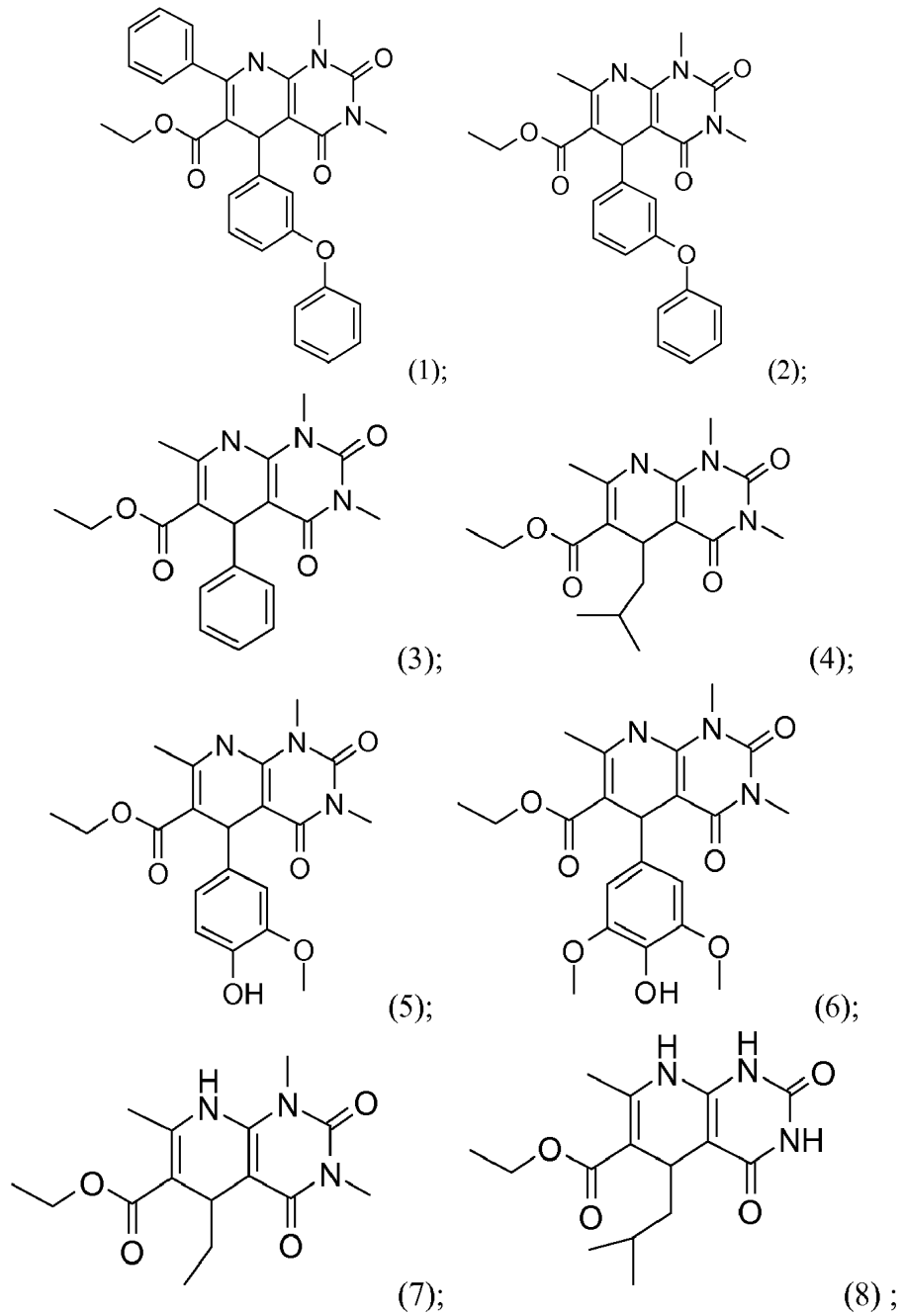


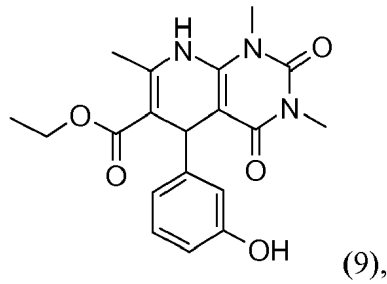
35 donde R⁵ y R⁹ representan H y R⁶, R⁷ y R⁸ representan, independientemente uno de otro, un grupo tal como se ha definido anteriormente, y preferiblemente H; -OH; -OR¹⁰; -CN, con R¹⁰ siendo un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂, y preferiblemente un metilo, o siendo un fenilo.

[0082] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención puede estar representado por la fórmula general (Ia) donde:

- 5
- R¹ representa H,
 - R² representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₄,
 - R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, o un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃,
 - R⁴ representa un metilo,
 - R y R' representan un metilo,
- 10 o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

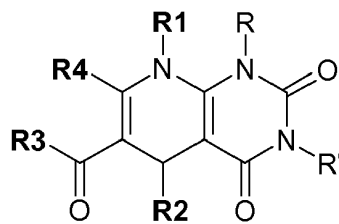
[0083] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede seleccionar de:





o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

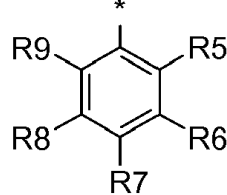
5 [0084] La invención asimismo proporciona, como tal, un compuesto representado por la fórmula general (IIa):



IIa

donde:

- 10
- R¹ representa H, y
 - R² representa un alquilo saturado, lineal o ramificado, C₁-C₄ o incluso C₂-C₃; o

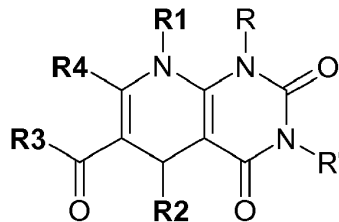


donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; OR¹⁰, con R¹⁰ representando un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃, o un fenilo,

- 15
- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ representando H, o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂;
 - R⁴ representa un alquilo saturado, lineal o ramificado, C₁-C₄, C₂-C₄, o incluso C₂-C₃,
 - R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

20 o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

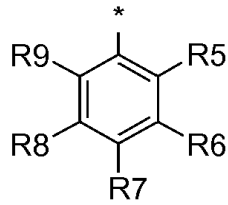
[0085] Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto, como tal, representado por la fórmula general (IIa):



IIa

25 donde:

- R¹ representa H, y
- R² representa un alquilo saturado, lineal o ramificado C₁-C₄ o incluso C₂-C₃; o

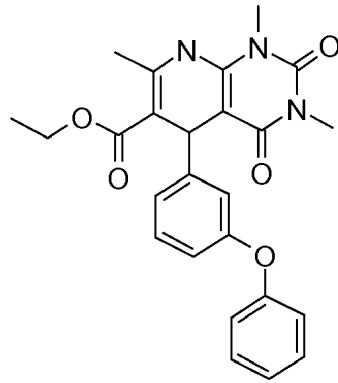


donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H -OH; OR¹⁰, con R¹⁰ representando un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃, o un fenilo,

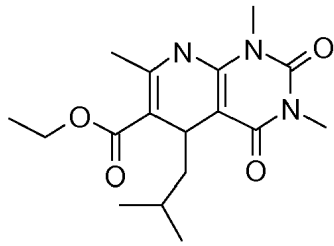
- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ representando H, o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂;
- R⁴ representa un alquilo saturado, lineal o ramificado C₂-C₄, o incluso C₂-C₃,
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

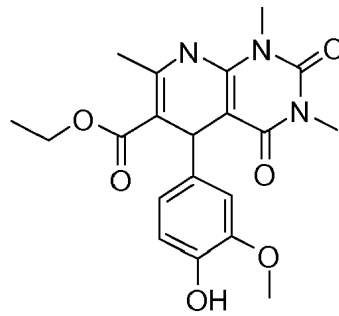
[0086] Más particularmente, la invención se refiere a un compuesto, como tal, seleccionado de:



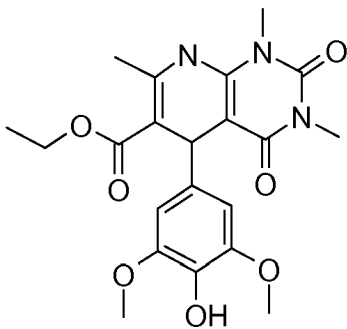
(2);



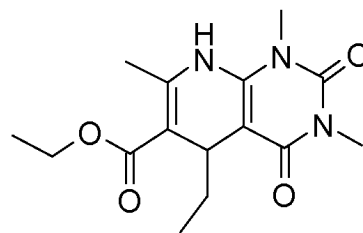
(4);



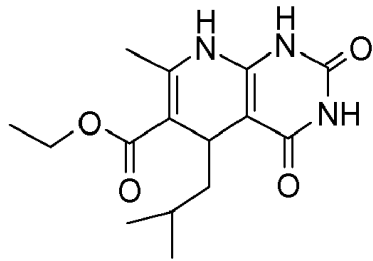
(5);



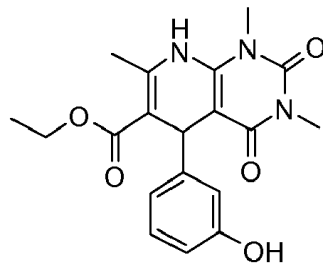
(6);



(7);



(8);

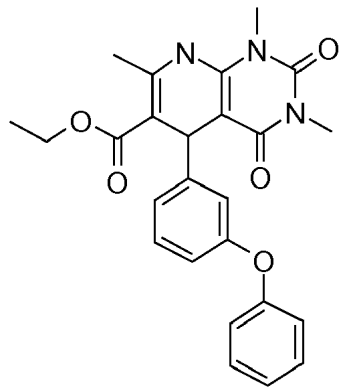


(9);

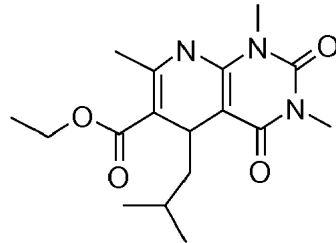
o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

5

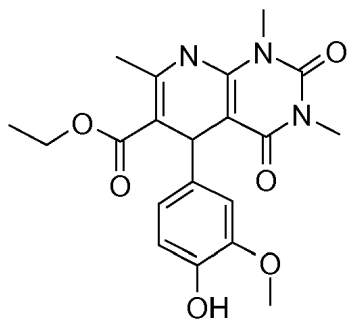
[0087] Más preferiblemente la invención proporciona, como tal, un compuesto seleccionado de:



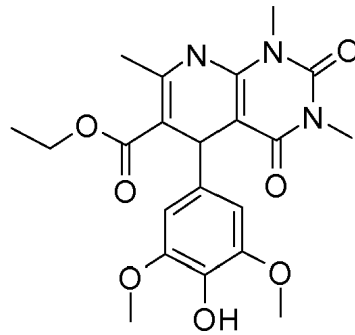
(2);



(4);

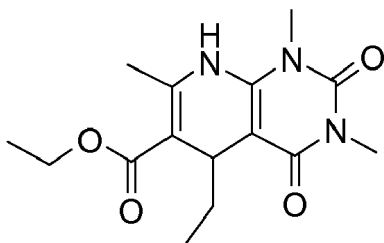


(5);

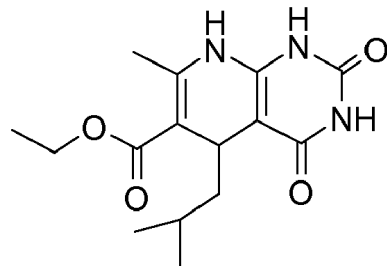


(6);

10



(7);



(8);

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

15

[0088] Según una forma de realización, los compuestos (1), (2), (3) y (4) se prefieren según la presente invención. Más preferiblemente todavía, los compuestos (2), (3) y (4) son más particularmente contemplados en la presente invención.

20

[0089] Según una forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede seleccionar de los compuestos (2) y (4) a (8).

[0090] Una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la fórmula general (Ia), (Ib) o (IIa) según la invención puede ser una sal de un compuesto de la fórmula general (Ia), (Ib) o (IIa) y de un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, o amonio, comprendiendo las sales obtenidas con bases de amonio orgánico, o sales de un compuesto de la fórmula general (Ia), (Ib) o (IIa) y de un ácido orgánico o inorgánico.

[0091] Sales adecuadas más particularmente para la invención pueden ser sales de sodio, potasio, calcio o de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales de adición con amoniaco y con aminas orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris(2-hidroxiethyl)amina.

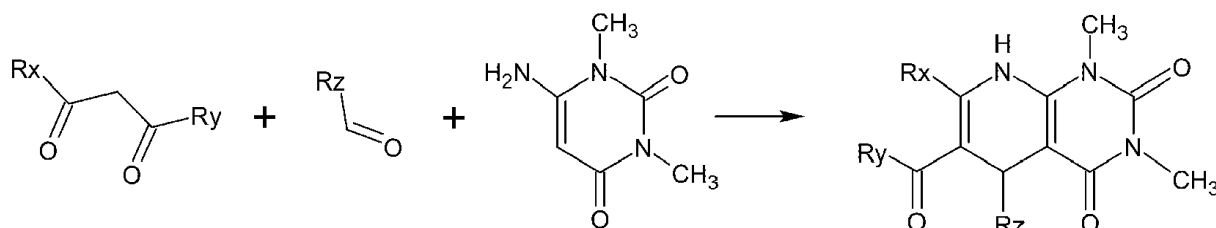
[0092] Sales de un compuesto de la fórmula general (Ia), (Ib) o (IIa) y de un ácido inorgánico que son adecuadas para la invención se pueden obtener con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico.

[0093] Sales de un compuesto de la fórmula general (Ia), (Ib) o (IIa) y de un ácido orgánico que son adecuadas para la invención se puede obtener con ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

[0094] Un compuesto de la invención se puede emplear en una proporción de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 0,1 a 5% en peso, con respecto al peso total de la composición que los comprende.

[0095] Compuestos de la invención se pueden obtener por cualquier método conocido por la persona experta.

[0096] Más particularmente, los derivados de piridopirimidinetriona de la invención se pueden obtener mediante la reacción de Hantzsch, permitiendo una síntesis de un solo paso. La reacción de Hantzsch se conoce en la bibliografía (en particular Bioorg. Med. Chem. 2005, 13,6678-6684), y se muestra esquemáticamente a continuación:



[0097] Estos compuestos se pueden obtener utilizando un sistema de Radley, bajo una atmósfera inerte, con equipo de refrigeración y una placa calentadora provisto con agitación magnética. Varios métodos de tratamiento y purificación pueden ser aplicados.

[0098] La reacción de Hantzsch puede a veces dar como resultado compuestos oxidados: un producto desaireado y/o producto deshidrogenado (esqueleto de piridina). En ciertos casos, por lo tanto, un paso de reducción suplementario, implementado por ejemplo con un agente reductor tal como NaBH_4 , se puede llevar a cabo.

Composiciones

[0099] Un compuesto de la invención se formula ventajosamente en una composición que puede estar en cualquiera de las formulaciones disponibles normalmente para la indicación en cuestión y para la vía de administración en cuestión.

[0100] Una composición según la invención comprende un medio fisiológicamente o farmacéuticamente aceptable.

[0101] Una composición según la invención se puede administrar por vía oral, tópicamente, o intradérmica o subcutáneamente, y preferiblemente tópicamente.

[0102] Según una forma de realización, una composición tópica según la invención puede ventajosamente ser formulada en cualquier formulación adecuada para el cuidado de la piel y sus apéndices, y puede tener forma de ungüentos, cremas, soluciones, geles, emulsiones, espumas o composiciones de aerosol con un propulsor, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, lociones o suspensiones. También pueden tener forma de microesferas o nanoesferas o de vesículas lípidas o poliméricas o parches poliméricos e hidrogeles que permitan la liberación controlada. Estas composiciones puede tener forma anhidra o acuosa dependiendo de la indicación dermatocósmica en cuestión.

[0103] Una composición para la administración tópica puede ser una solución acuosa, acuosa-alcohólica u oleaginosa, una solución o dispersión en forma de una loción o suero, una emulsión de leche con una consistencia líquida o semilíquida, obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite en agua) o viceversa (agua en aceite), una suspensión o emulsión con una consistencia blanda, semi-sólida o sólida, como una crema o como un gel acuoso o

anhidro, una emulsión múltiple (agua/aceite/agua o aceite/agua/aceite), una microemulsión, una nanoemulsión, una preparación de microcápsulas, una preparación de micropartículas, o una dispersión de vesícula iónica y/o no iónica, o una dispersión de fase cera/acuosa.

5 [0104] Según una forma de realización, una composición de la invención también puede tomar la forma de un sistema transdérmico que permita la liberación activa o pasiva del activo o activos por vía transdérmica, tal como un parche o parche de gel (hidrogel), por ejemplo.

[0105] Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

10

[0106] En el caso de una composición conforme a la invención para la administración oral, se da preferencia al uso de un vehículo ingerible de un tipo adecuado para el tipo de composición en cuestión. Adecuados en particular, por consiguiente, como vehículos alimenticios son los comprimidos recubiertos, cápsulas o comprimidos de gelatina, suspensiones, suplementos orales en forma seca y suplementos orales en forma líquida, leche, yogur, queso, leches fermentadas, productos a base de leche fermentada, helados, productos a base de cereales o productos a base de cereales fermentados, polvos a base de leche, fórmulas de bebé o infantiles, productos de confitería, chocolate, cereales o piensos para animales, más particularmente para animales domésticos.

15

[0107] Una composición oral se refiere, por ejemplo, a composiciones nutricionales, nutraceuticas, cosmeceuticas o farmaceuticas que comprenden al menos un compuesto según la invención.

20

[0108] Las composiciones orales según la invención se pueden formular por cualquier método usual conocido por la persona experta para producir soluciones bebibles, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina, geles, emulsiones, comprimidos para tragar o masticar, cápsulas, especialmente cápsulas blandas o duras, gránulos para ser disueltos, jarabes, alimentos sólidos o líquidos, e hidrogeles que permiten la liberación controlada, barras alimenticias, polvos compactados o no compactados, suspensiones líquidas o soluciones, confitería, leche fermentada, quesos fermentados, gomas de mascar, pastas dentífricas o soluciones de pulverización.

25

[0109] Las composiciones orales puede tener una forma anhidrida o una forma acuosa, dependiendo de la indicación dermocosmética.

30

[0110] Un compuesto de la invención, además, se puede formular con los excipientes e ingredientes usuales para este tipo de composiciones orales o suplementos alimenticios, es decir, en particular, ingredientes grasos y/o acuosos, humectantes, espesantes, conservantes, texturizantes, aromatizantes y/o agentes de recubrimiento, y/o antioxidantes.

35

[0111] Los agentes de formulación y excipientes para las composiciones orales, y especialmente para suplementos alimenticios, se conocen en este campo y no son el objeto de una descripción detallada aquí.

[0112] Según otra forma de realización, un compuesto adecuado para la invención se puede emplear de forma subcutánea o intradérmica.

40

[0113] En el caso de tal uso, un activo adecuado para la invención se puede empaquetar en forma de una solución isotónica estéril acuosa o no acuosa, en forma de una dispersión, suspensión o emulsión que, cuando proceda, se prepara inmediatamente antes de la administración, partiendo de un polvo estéril (por ejemplo, liofilizado), que se recompone luego en forma de una solución estéril inyectable o una dispersión en el momento de su uso.

45

[0114] "Estéril" se refiere a una formulación capaz de garantizar la inocuidad necesaria para la administración intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea.

50

[0115] Una composición adecuada para la invención puede comprender cualquier excipiente comúnmente usado en el campo de las soluciones estériles inyectables.

[0116] Una composición de la invención se puede administrar por cualquier técnica y/o dispositivo de inyección adecuado para la inyección intraepidérmica y/o inyección intradérmica y/o inyección subcutánea. Por consiguiente, tal administración puede producirse por mesoterapia.

55

[0117] Para la vía intradérmica, se da preferencia a la administración por parche sistémico.

[0118] Una composición según la invención puede comprender además cualquier agente de formulación o cualquier activo adicional que sea cosméticamente o dermatológicamente aceptable. Las cantidades de estos varios agentes o activos son aquellos que se usan de forma convencional en el campo en cuestión, y se determinan en particular para no ser perjudiciales para las propiedades deseadas para un compuesto de la invención o para una composición de la invención.

60

[0119] Un cosmético o activo dermatológico adecuado para la invención se puede seleccionar de hidratantes, agentes prodescamantes, vitaminas, ácidos grasos esenciales, hidroxiácidos, polisacáridos sulfatados, esfingolípidos, filtros UV,

65

antioxidantes, agentes anti-acné, agentes antiinflamatorios, agentes para el bronceado (en ausencia de radiación UV), agentes despigmentantes, agentes matificantes, proteínas o hidrolisatos de proteínas, probióticos, aminoácidos, polioles, urea y derivados, ácido jasmónico y derivados, alantoina, azúcares y derivados de azúcar, vitaminas hidrosolubles, extractos de plantas y ácidos hidroxilados, retinol y derivados, tocoferol y derivados, ácidos grasos esenciales, ceramidas, aceites esenciales, ácido salicílico y derivados, vitamina D3 y derivados, retinoides y derivados, agonistas de PPAR-gamma, agentes para prevenir la pérdida de cabello o estimular el crecimiento del cabello, tales como abridores del canal de potasio, agentes anticaspa, anti-andrógenos, proxilano y derivados, y mezclas de estos activos.

[0120] Una composición de la invención puede comprender cualquier agente de formulación comúnmente usado en el campo. Ejemplos de los agentes de formulación adecuados para la invención incluyen gelificantes hidrofílicos, gelificantes lipofílicos, tensioactivos, productos de relleno, absorbentes olorosos, colorantes, polímeros filmógenos, materiales grasos tales como aceites no volátiles o volátiles, sustancias grasas en forma de pastas o sólidos, tales como ceras o gomas, solventes, tales como etanol o propilenglicol, o un agua de manantial y/o agua mineral.

Artículo de embalaje

[0121] Un artículo de embalaje de la invención será seleccionado naturalmente por la persona experta conforme a la formulación de la composición que se va a empaquetar.

[0122] Por consiguiente, para composiciones líquidas, se puede hacer uso de contenedores compuestos por una carcasa rígida que comprende medios para distribuir la composición. Estos medios de distribución pueden ser un simple orificio, cerrado con una tapa desmontable, o un botón pulsador en combinación con una bomba que permita que una porción de la composición presente en el contenedor sea expulsada. Las composiciones de la invención en forma líquida también se puede empaquetar en contenedores de lata de aerosol.

[0123] Una composición de la invención en forma semi-líquida o en forma de pasta puede ventajosamente ser empaquetada en un bote, un tubo de crema o en un contenedor que tenga paredes flexibles o deformables y esté provisto de un orificio que se pueda cerrar con una tapa desmontable, la composición siendo expulsada a través del orificio por presión en las paredes, o una botella equipada con un botón pulsador y una bomba como se ha indicado antes.

[0124] Según una forma de realización particular, un artículo de embalaje adecuado para acomodar una composición según la invención puede estar hecho de vidrio, metal, aleación, papeles revestidos tales como papeles recubiertos con cera, como por ejemplo papeles recubiertos con cera de abejas, que en particular tienen propiedades como conservante natural.

[0125] Alternativamente, una composición según la invención se puede almacenar al vacío, en un compartimento hermético cerrado herméticamente, como un brick envasado al vacío, por ejemplo, que se usa comúnmente en el sector alimenticio.

[0126] El artículo de embalaje puede estar hecho al menos parcialmente de plásticos u otros materiales poliméricos adecuados.

[0127] Según una forma de realización particular, el artículo de embalaje también puede estar hecho utilizando materiales que aislen la composición de cualquier fuente de luz.

[0128] El artículo de embalaje también puede estar hecho al menos parcialmente de materiales de aislamiento térmico. Ejemplos de este tipo de materiales incluyen tejidos, tejidos hechos de fibras de vidrio recubiertas con silicona, tejidos basados en fibras cerámicas, fibras de celulosa, poliestireno, Styrofoam y películas de embalaje. Un líquido frío o gel también se puede usar como material de aislamiento térmico.

[0129] Según una forma de realización particular, el artículo de embalaje es de uso único y es abierto inmediatamente antes del uso por el consumidor.

[0130] Según una forma de realización, una composición de la invención formulada en forma sólida puede ser empaquetada, por ejemplo, en un bote o en un tubo para una barra, por ejemplo un tubo de barra de labios.

Método de tratamiento cosmético

[0131] Como se ha indicado anteriormente, la invención se refiere a un método cosmético para personas que muestran, o pueden mostrar, un defecto estético o trastorno de la piel y/o sus apéndices que está relacionado con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis, más particularmente tal como se ha definido anteriormente.

[0132] Un método según la invención puede comprender además un paso de observar una reducción o incluso la desaparición del trastorno estético en cuestión.

[0133] Un método según la invención puede preferiblemente ser empleado tópicamente, por vía oral, intradérmica, intraepidérmica o subcutáneamente.

5 [0134] Más preferiblemente aún, un método según la invención se emplea tópica u oralmente.

[0135] Un método de la invención se puede emplear tópicamente, en particular por aplicación en la piel, o sus apéndices, de al menos un revestimiento de un cosmético o composición dermatológica que comprende como activo al menos un compuesto de la invención, y más particularmente de una composición cosmética tal como se ha definido anteriormente. La aplicación se puede realizar en particular en la piel de la cara o del cuello y los hombros, el cuero cabelludo, los labios, el pelo, las pestañas o las uñas, por ejemplo en forma de una máscara.

10 [0136] Un método cosmético de la invención se puede emplear por vía oral, en particular, por administración de al menos una composición alimenticia para uso cosmético, que comprende como activo al menos un compuesto de la invención, y más particularmente una composición alimenticia para uso cosmético tal como se ha definido anteriormente.

[0137] Un método cosmético de la invención se puede emplear a diario, por ejemplo, en forma de una administración única al día o una administración dos veces al día, tal como una vez por la mañana y una vez por la noche, por ejemplo.

20 [0138] Un método cosmético de la invención se puede emplear durante un periodo de tiempo variable de una semana a varias semanas, o incluso varios meses, y este periodo, además, se puede repetir después de periodos sin tratamiento, durante un número de meses o incluso un número de años.

25 [0139] Como ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar, por ejemplo, de dos a tres veces al día, o más, y generalmente durante un periodo prolongado de al menos 4 semanas, o incluso 4 a 15 semanas, con uno o más periodos de interrupción cuando proceda.

[0140] Un método de la invención puede ventajosamente incluir la administración de una composición de la invención en combinación, simultáneamente, sucesivamente o separadamente en el tiempo, con la administración de un cosmético adicional o composición dermatológica, diferente de la composición de la invención, y destinado al cuidado del cuero cabelludo.

30 [0141] Cualquier cosmético adicional o composición dermatológica puede ser adecuada para la invención, con la condición obvia de que su combinación con una composición de la invención no sea perjudicial para las propiedades deseadas en la última composición. La persona experta sabe cómo a valorar los cosméticos adicionales o composiciones dermatológicas que pueden ser adecuadas, basándose en su conocimiento.

[0142] En la descripción y en los ejemplos que siguen, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso y los rangos de valores presentados en la forma "entre... y..." incluyen los extremos superior e inferior especificados.

35 [0143] Antes de tomar su forma, los ingredientes se mezclan en el orden y bajo las condiciones que serán determinadas fácilmente por la persona experta.

40 [0144] La cantidad y la naturaleza de los ingredientes empleados en las composiciones de la invención son ajustados por la persona experta para no perjudicar sustancialmente las propiedades necesarias para las composiciones de la invención.

45 [0145] Los ejemplos siguientes se dan como ilustraciones y no limitan el ámbito de la invención.

Leyendas de las figuras

50 [0146]

55 La figura 1: ilustra la observación HES de un modelo Episkin™ en d13 después de tratamiento sistémico durante 5 días con un compuesto de la invención.

La figura 2: ilustra inmunomarcaje Ki67 realizado basándose en muestras de Episkin™ tratadas en ausencia y en presencia de un compuesto de la invención.

60 La figura 3: ilustra inmunomarcaje CD44 realizado basándose en muestras de Episkin™ tratadas en ausencia y en presencia de un compuesto de la invención.

Ejemplos

65 **Ejemplo 1**

Síntesis de los compuestos (1) a (4) y (7)

5 [0147] Los compuestos de la invención (1) a (4) se pueden obtener usando un sistema de Radley, bajo una atmósfera inerte, con equipo de refrigeración y una placa calentadora provista con agitación magnética. Dos métodos de tratamiento y purificación pueden ser aplicados.

Procedimiento - compuesto (1)

10 [0148] Equipo: tubo de Radley equipado con agitación magnética, colocado bajo una atmósfera de nitrógeno. Benzoilacetato de etilo, 3-fenoxibenzaldehído y 6-amino-1,3-dimetiluracilo se suspenden en ácido acético. La suspensión se lleva a reflujo. Se observa la disolución completa del medio de reacción, seguida de formación gradual del compuesto. El progreso de la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina (DCM/MeOH 90/10).

15 Tratamiento y purificación:

Método A:

20 [0149] La mezcla reactiva heterogénea se filtra en un material sinterizado, enjuagado copiosamente con una mezcla de etanol/agua (1/1) y luego con etanol. El compuesto se seca posteriormente bajo presión reducida en presencia de P₂O₅.

[0150] El sólido se tritura con acetona (30V) durante veinte minutos, se filtra en un material sinterizado y luego se seca bajo presión reducida.

25 Método B:

[0151] Para ciertas mezclas de reacción, el producto deseado no se precipita, incluso en frío. En este caso, la mezcla se concentra para sequedad por co-evaporación con tolueno, y el residuo es luego purificado por cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol), antes de ser triturado en éter de isopropilo. La trituración final en agua de ebullición produce los compuestos deseados después de la filtración en un material sinterizado y secado sobre P₂O₅ bajo presión reducida.

Descripción analítica de los productos:

35 Compuesto (1)

[0152] Reactivos usados: benzoilacetato de etilo, 3-fenoxibenzaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo. Purificación por el método B (varias operaciones de cromatografía requeridas).

Rendimiento medio: 7,8%; sólido amarillo.

¹H R.M.N. (300 MHz, DMSO-d₆): consistente

40 LC/MS: columna: x-terra MS C18 4,6*150 mm, 5 μm, HCOOH/MeCN, tr = 12,56 min, > 98% a 210,0 nm; masa ESI+: M+Na]⁺ = 510,0; ESI-: [M-H]⁻ = 508,0

Compuesto (2)

45 [0153] Reactivos usados: acetoacetato de etilo, 3-fenoxibenzaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo. Purificación por el método B.

Rendimiento medio: 36%; sólido blanco.

¹H R.M.N. (300 MHz, DMSO-d₆): consistente

50 LC/MS: columna: x-terra MS C18 4,6*150 mm, 5 μm, HCOOH/MeCN, tr = 12,16 min, > 99% a 210,0 nm; masa ESI+: [M+N]⁺ = 448,2, M+Na]⁺ = 471,3; ESI-: [M-H]⁻ = 446,2

Compuesto (3)

55 [0154] Reactivos usados: acetoacetato de etilo, benzaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo. Purificación por el método B.

Rendimiento medio: 58%; sólido blanco.

¹H R.M.N. (300 MHz, DMSO-d₆): consistente

LC/MS: columna: x-terra MS C18 4,6*150 mm, 5 μm, HCOOH/MeCN, tr = 10,57 min, > 99% a 253,9 nm; masa ESI+: [M+N]⁺ = 356,3, M+Na]⁺ = 378,2; ESI-: [M-H]⁻ = 354,2

60 Compuesto (4)

[0155] Reactivos usados: acetoacetato de etilo, 3-metilbutiraldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo. Purificación por el método B.

Rendimiento medio: 44%; sólido blanco.

65 ¹H R.M.N. (300 MHz, DMSO-d₆): consistente

LC/MS: columna: x-terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr = 11,29 min, > 99% a 251,6 nm; masa ESI+: [M+N]⁺ = 336,3, M+Na⁺ = 358,3; ESI-: [M-H]⁻ = 334,3.

Compuesto (7)

5

[0156] Reactivos usados: acetoacetato de etilo, propanaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo. Purificación por el método A.

Rendimiento medio: 18%; sólido beige.

¹H R.M.N. (300 MHz, DMSO-d₆): consistente

10

Masa ESI+: M+H⁺ = 308, M+Na⁺ = 330; ESI-: [M-H]⁻ = 306.

Ejemplo 2

Caracterización de los compuestos de la invención en un modelo de piel *in vitro*

15

[0157] El estudio tuvo lugar en 3 etapas:

- Las moléculas primero modeladas y sintetizadas fueron usadas para tratar kits de epidermis reconstruida de Episkin™.
- Luego se realizó un estudio de proteína en cortes histológicos y en extractos celulares.
- En una segunda fase, una selección de moléculas fue evaluada en un modelo de RealSkin™.

20

Material y métodos

25

Epidermis reconstruida de Episkin™

[0158] Las epidermis reconstruidas, recibidas de la empresa Episkin a seis días de la reconstrucción, fueron colocadas de nuevo en el cultivo, cuando se recibieron, en 3,5 ml de medio de diferenciación (medio Episkin™) bajo inserto (en emersión) en una incubadora durante 48 horas (37°C, 5% CO₂).

30

[0159] Las epidermis fueron posteriormente puestas en contacto con los compuestos de prueba sistémicamente. El medio de cultivo de diferenciación de Episkin™ es sustituido por un medio de diferenciación que contenía los compuestos de prueba con 0,1% de vehículo DMSO final. Las epidermis fueron colocadas de nuevo en el cultivo en la incubadora durante 48 horas. Un tratamiento sistémico nuevo se realiza durante otras 72 horas en el cultivo en la incubadora.

35

[0160] Para el tratamiento en Episkin™, cada compuesto de prueba se preparó en el momento del uso siendo pesado y disuelto en 10 mM en DMSO, luego usado para tratar 3 muestras de epidermis reconstruida. Además, cada compuesto bajo prueba fue empleado en un final 1 y 10 µM en el medio de cultivo (0,1% final DMSO). Los controles positivos usados fueron vitamina D3, retinol y calcipotriol (una vitamina D3 análoga).

40

[0161] Las epidermis fueron retiradas (3 epidermis por tratamiento) para análisis histológico y extractos de proteína (una epidermis reconstruida única se usó para el estudio histológico y el extracto de proteína).

45

Preparaciones histológicas

[0162] El control morfológico de las epidermis reconstruidas tratadas se efectuó usando coloración de HES (Hematoxilina - Eosina - Azafrán) de acuerdo con un protocolo estándar en las secciones histológicas de las muestras encerradas en parafina (baño de tolueno: tres veces 15 minutos; baños de alcohol de 100°: dos veces un minuto; baños de alcohol de 95°: un minuto; aclarado en baños de agua; baño de hematoxilina: una vez 2 minutos; aclarado en baños de agua; inmersión breve en un baño de ácido clorhídrico; aclarado con agua; baño de eosina: una vez un minuto; aclarado con agua; inmersión breve en un baño de alcohol de 100°; baño de azafrán (5 minutos); inmersión breve en un baño de alcohol de 100°; baño de tolueno: tres veces 2 minutos).

50

55

Marcaje fluorescente

[0163] Las muestras de epidermis estaban encerradas en OCT para la congelación en nitrógeno líquido y luego almacenadas a -80°C. Los bloques resultantes se cortaron en un grosor de 7 µm utilizando un criostato, y las porciones fueron secadas y almacenadas a -20°C mientras se esperaba el inmunomarcaje. Para los marcadores seleccionados, los anticuerpos usados y sus diluciones se enumeran en la tabla siguiente:

60

| | | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|
| Anticuerpo anti-ratón Ki67 | Novocastra MM1 | Dilución 1/20 |
| Anticuerpo anti-ratón CD44 | R&D System BBA11 | Dilución 1/100 |
| Anticuerpo ratón α6 integrina | BD Pharmingen 555734 | Dilución 1/50 |

Resultados

Observaciones morfológicas

5

[0164] La figura 1 ilustra una observación HES de un modelo Episkin en d13 después de tratamiento sistémico durante 5 días con el compuesto (4).

10

[0165] El efecto observado en la estructura general de la epidermis revela que los compuestos de la invención inducen y estimulan la formación acelerada de un estrato córneo más espeso.

Resultados del inmunomarcaje

15

[0166] Los marcadores seleccionados para el inmunomarcaje son de la siguiente manera:

- Ki67 para proporcionar información sobre cualquier cambio en la proliferación celular en la capa basal, y
- CD44 para proporcionar información sobre cualquier cambio en el metabolismo de las capas vivas y en el equilibrio de la proliferación/diferenciación.

20

a. Ki67

[0167] Los resultados, ilustrados en la figura 2 con el compuesto (4) de la invención, muestran que los compuestos de la invención inducen un fuerte aumento en el marcaje de Ki67, y están por lo tanto dotados de propiedades pro-proliferativas fuertes.

25

b. CD44

[0168] Los resultados, ilustrados en la figura 3 con el compuesto (4) de la invención, muestran que los compuestos de la invención inducen un aumento en CD44, correspondiente a un efecto tipo retinoide.

30

Tabla de resumen de resultados

35

[0169] Los resultados detallados anteriormente se resumen en la tabla siguiente. Para cada uno de los parámetros monitorizados, la calificación para los compuestos más activos entre los evaluados (efecto mayor o menor del de la referencia) se indica por un asterisco.

40

[0170] El efecto es generalmente calificado para la concentración máximo usada (10 µM). Algunos de los compuestos mostraron efecto en concentraciones de prueba inferiores (1 µM). La clasificación relativa en esta tabla tiene en cuenta esto.

| Compuesto | HES | Ki67 | CD44 |
|---|-----|------|-------|
| Vitamina D3 | 0 | 0/- | 0/+ |
| Retinol (100 µM) | 0 | 0 | + |
| Calcipotriol | ++ | -- | -- |
| (2) | 0 | + | 0 |
| (4) | 0 | + | ++(*) |
| Abreviaturas de la tabla: HES = hematoxilina - eosina - azafrán (por sus siglas en inglés) | | | |

45

[0171] Los resultados anteriores revelan que los compuestos de la invención están dotados de propiedades tipo retinoide, que son ventajosas particularmente para prevenir y/o tratar defectos o trastornos de la piel y/o sus apéndices que están relacionados con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de la epidermis, y más particularmente una piel envejecida, y/o signos cutáneos de envejecimiento, un trastorno de la función de barrera de la epidermis, o una piel seca y/o signos de sequedad de la piel.

Ejemplo 4

50

Crema de belleza

[0172] Conforme a un protocolo estándar, una crema de cuidado facial de tipo de emulsión de aceite en agua se prepara, comprendiendo:

| | (% en peso de sustancia activa): |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Compuesto 7 o 4 del ejemplo 2 | 0,5% |
| Glicerol estearato | 2% |
| Polisorbato 60 (Tween 60 de ICI) | 1% |
| Ácido esteárico | 1,4% |
| Trietanolamina | 0,7% |
| Carbómero | 0,4% |
| Fracción líquida de manteca de karité | 12% |
| Perhidrosqualeno | 12% |
| Antioxidante | cs |
| Fragancia, conservante | cs |
| Agua csp | 100% |

Ejemplo 5

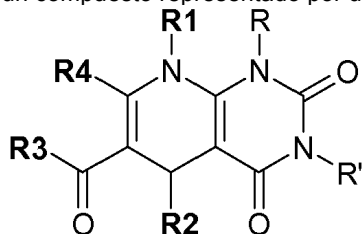
5 Gel antienvjecimiento

[0173] Conforme a un protocolo estándar, un gel antienvjecimiento para la piel se prepara, comprendiendo:

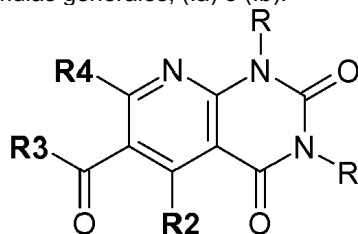
| | (% en peso de sustancia activa): |
|---|----------------------------------|
| Compuesto 7 o 4 del ejemplo 2 | 4% |
| Hidroxipropilcelulosa (Klu cel H de Hércules) | 1% |
| Antioxidante | cs |
| Fragancia, conservante | cs |
| Isopropanol | 40% |
| Agua | csp 100% |

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético, como agente para prevenir y/o tratar un defecto estético de la piel y/o sus apéndices que está relacionado con un desequilibrio en la diferenciación y/o proliferación de las células de una epidermis, de una cantidad eficaz de al menos un compuesto representado por una de las fórmulas generales, (Ia) o (Ib):



Ia

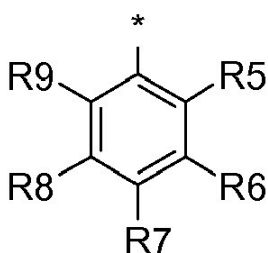


Ib

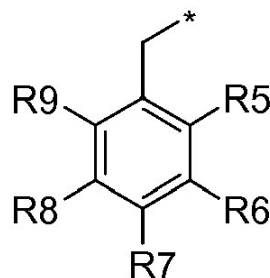
donde:

- R¹ representa H; -C(O)R¹⁰, con R¹⁰ siendo un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o siendo un fenilo;

- R² representa H; un grupo alquilo C₁-C₁₂ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un grupo seleccionado de:



o



donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -NO₂; -OH; OR¹⁰; -CN; un flúor; Cl; I; Br; -CF₃; un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; un fenilo; -OC(O)-R¹⁰; -O-Ph-X con X representando H, -OH, -NO₂, un flúor, un alcoxi o alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; con R¹⁰ siendo tal como se ha definido anteriormente,

- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un fenilo,

- R⁴ representa un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo,

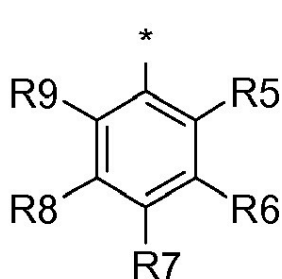
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un alquilo lineal o ramificado C₁-C₄,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

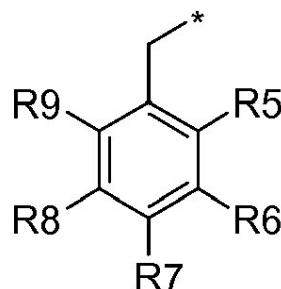
2. Uso según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de la fórmula general (Ia) donde:

- R¹ representa H,

- R² representa H; un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₁₂; o un grupo seleccionado de:



o



donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -NO₂; -OH; OR¹⁰; -CN; un flúor; Cl; I; Br; -CF₃; un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; un fenilo; -OC(O)-R¹⁰; -O-Ph-X con X representando H, -OH, -NO₂, un flúor, un alcoxi o alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado;

- R³ representa un grupo OR¹¹,

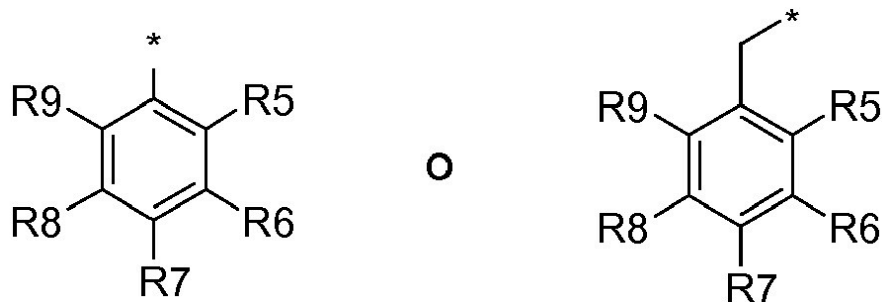
- R⁴ representa un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo,

- R¹⁰ representa un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo, y R¹¹ representa H; un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo,
- R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

5 o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde dicho compuesto es de la fórmula general (Ia) donde:

- 10
- R¹ representa H,
 - R² representa H; un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₁₂; o un grupo seleccionado de:



- 15
- donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; OR¹⁰; -CN; un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃; o un fenilo;
- R³ representa un grupo -OR¹¹,
 - R⁴ representa un alquilo C₁-C₄ saturado, lineal o ramificado,
 - R¹⁰ representa un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo, y R¹¹ representa H; un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado; o un fenilo,
 - R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,
- 20

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

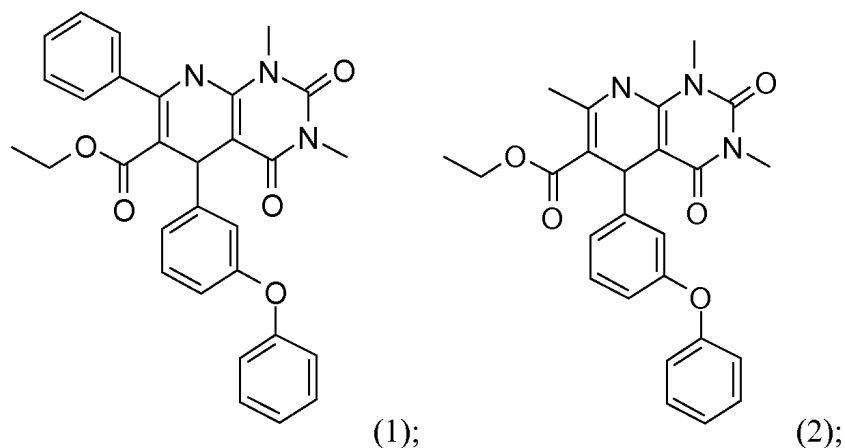
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto es de la fórmula general (Ia) donde:

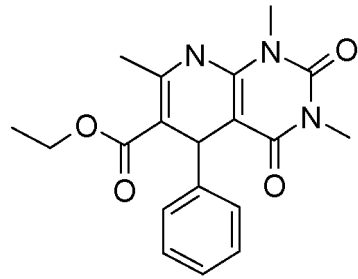
- 25
- R¹ representa H,
 - R² representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado,
 - R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ siendo H, o un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - R⁴ representa un metilo,
 - R y R' representan un metilo,
- 30

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

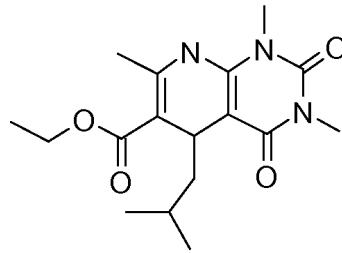
5. Uso según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es seleccionado de:

35

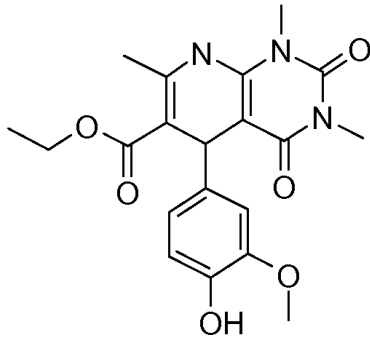




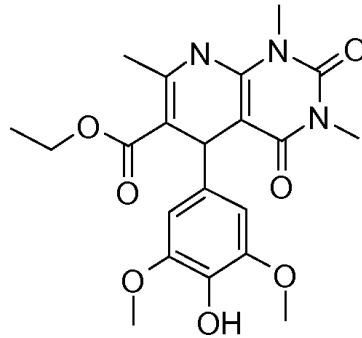
(3);



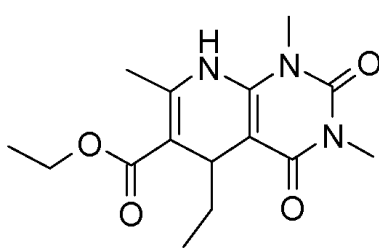
(4);



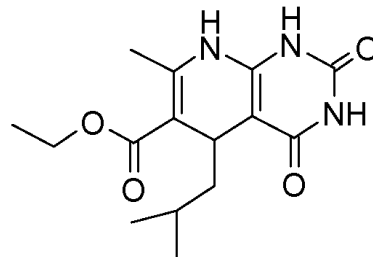
(5);



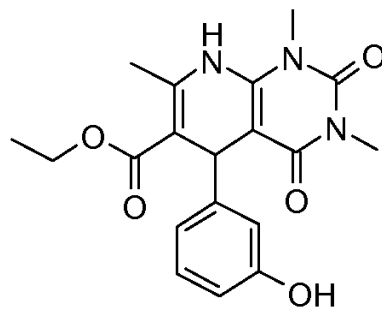
(6);



(7);



(8);



(9),

10 o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

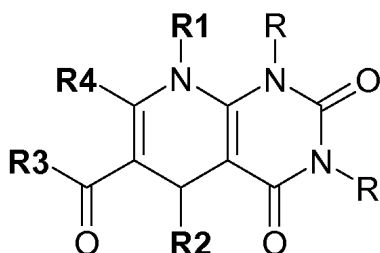
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto se emplea en una proporción de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 0,1 a 5% en peso, con respecto al peso total de la composición que lo contiene.

15 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o tratar piel envejecida y/o signos cutáneos del envejecimiento, un trastorno de la función de barrera de la epidermis, o una piel seca y/o signos de sequedad cutánea.

20 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir, reducir y/o tratar las arrugas, líneas de expresión o una alteración en el microrrelieve.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para reforzar las propiedades mecánicas de la piel, más particularmente para luchar contra la piel marchita, blanda, flácida, hundida y/o emaciada, y/o para reforzar y/o restaurar la elasticidad o la firmeza de la piel.

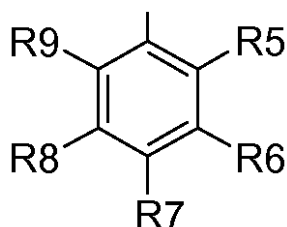
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los signos cutáneos del envejecimiento se seleccionan de adelgazamiento de la piel, una pérdida de firmeza, una pérdida de elasticidad, una pérdida de densidad, o una pérdida de tonicidad de la piel, la aparición de un microrrelieve marcado de la piel, la formación y/o presencia de líneas de expresión y/o arrugas, un deterioro en la complexión de la piel, una apariencia acartonada de la piel, una alteración en el olor de la piel, un hundiendo de la piel, o un marchitado de la piel.
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para prevenir y/o tratar la piel seca senil o frágil, o la xerosis, seleccionada en particular de xerosis común, xerosis senil y xerosis invernal.
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 11, para prevenir y/o tratar el picor provocado por la piel seca y/o la sensaciones de tirantez.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 y 12, donde los signos de sequedad de la piel se seleccionan de piel marchita, falta de elasticidad, flexibilidad y/o tono en la piel, sensación rugosa, la presencia de grietas, descamación, la presencia de escamas, o las arrugas y líneas de expresión relacionadas con la piel seca.
14. Compuesto tal y como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o dermatológica, para prevenir y/o tratar la piel seca constitucional patológica seleccionada de dermatitis atópica e ictiosis.
15. Método cosmético para prevenir y/o tratar un defecto estético de la piel y/o sus apéndices que está relacionado con un desequilibrio en la diferenciación y/o la proliferación de las células de una epidermis en un individuo que tiene necesidad del mismo, que comprende al menos un paso de administración a dicho individuo de al menos una cantidad eficaz de al menos un compuesto tal y como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
16. Compuesto representado por la fórmula general (IIa):



IIa

donde:

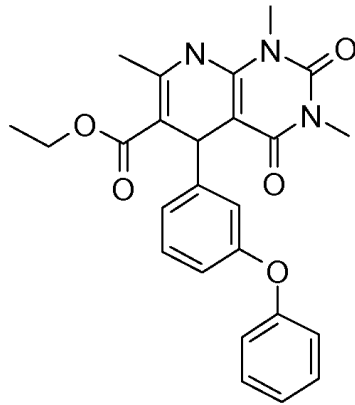
- R¹ representa H, y
- R² representa un alquilo C₁-C₄ saturado, lineal o ramificado; o



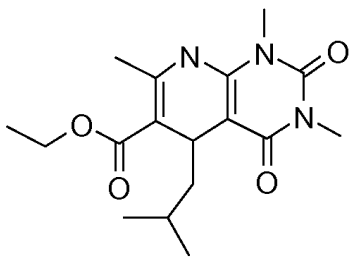
- donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan, independientemente uno de otro, H; -OH; OR¹⁰, con R¹⁰ representando un alquilo C₁-C₄ saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un fenilo,
- R³ representa un grupo -OR¹¹, con R¹¹ representando H, o un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado C₁-C₂;
 - R⁴ representa un alquilo C₂-C₄ saturado, lineal o ramificado,
 - R y R', que son idénticos o diferentes, representan H o un metilo,

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

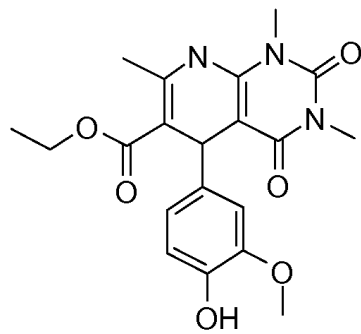
17. Compuesto seleccionado de:



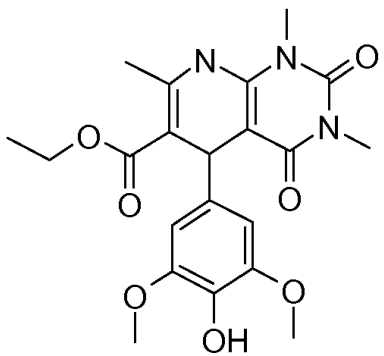
(2);



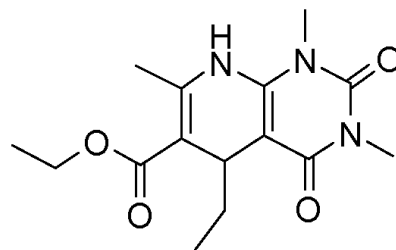
(4);



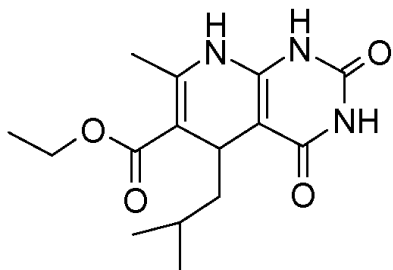
(5);



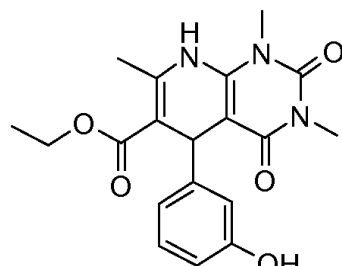
(6);



(7);



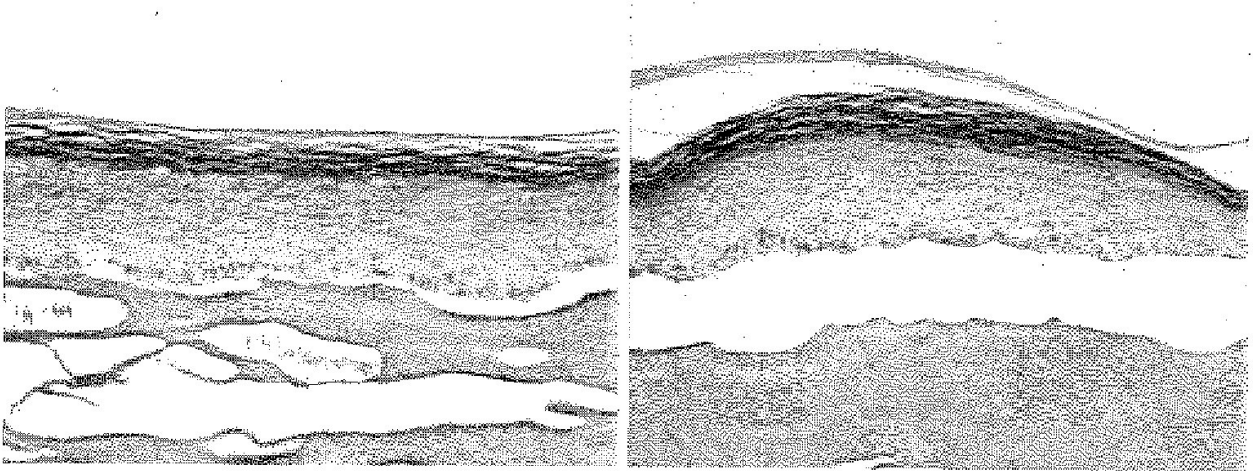
(8);



(9);

o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto.

18. Composición cosmética o dermatológica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de al menos un compuesto tal y como se define en las reivindicaciones 16 o 17.



DMSO

Compuesto (4)

FIGURA 1

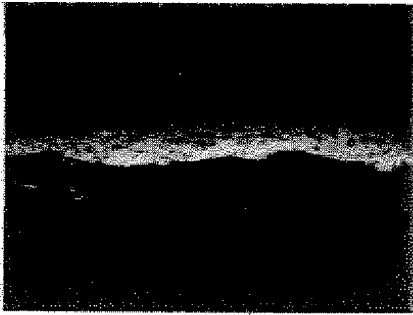


DMSO

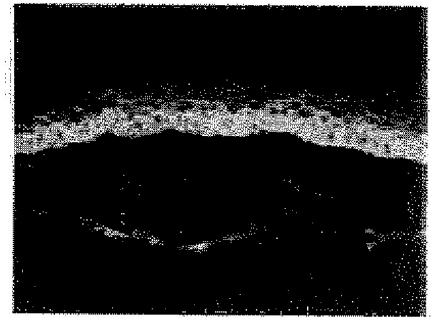


Compuesto (4)

FIGURA 2



DMSO



Compuesto (4)

FIGURA 3