

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 835**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (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/IB2013/054634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13183016**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13742275 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2858623**

54 Título: **Compuestos activos para combatir la piel grasa**

30 Prioridad:

06.06.2012 FR 1255260

06.06.2012 FR 1255269

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)

14, rue Royale

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

MARAT, XAVIER;

MULLER, BENOIT;

THOMAS-COLLIGNON, AGNÉS y

BERNARD, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 606 835 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 activos para combatir la piel grasa

- 5 [0001] La presente invención tiene como objetivo proporcionar compuestos nuevos para prevenir y/o tratar una alteración, en particular una alteración estética, de la piel.
En particular, la presente invención se refiere a alteraciones asociadas con la piel grasa.
- 10 [0002] El término "la piel" significa la piel entera del cuerpo, incluido el cuero cabelludo y las membranas mucosas.
El término "integumentos de la piel" significa pelo corporal, las pestañas, pelo de la cabeza y las uñas.
- 15 [0003] La piel, o epidermis, se divide de forma convencional en una capa basal de queratinocitos que constituye la capa germinal de la epidermis, una capa espinosa consistente en diferentes capas de células poliédricas posicionadas en la capa germinal, una a tres capas "granulosas" consisten en células aplanadas que contienen inclusiones citoplásmicas diferentes, gránulos de queratohialina, y finalmente un ensamblaje de capas superiores conocido como capas cornificadas, o capa córnea, que consiste en queratinocitos en la fase terminal de su diferenciación, conocidos como corneocitos.
- 20 [0004] Muchas alteraciones estéticas o defectos patológicos de la piel o sus integumentos pueden estar asociados a un defecto de homeostasis epidérmica y en particular a una proliferación celular y/o defecto de diferenciación.
- 25 [0005] El sebo es normalmente un agente que hidrata la epidermis y puede estar implicado en la homeostasis de la epidermis.
Es el producto natural de la glándula sebácea, que es un anexo de la unidad pilosebácea.
Es esencialmente una mezcla más o menos compleja de lípidos.
De forma convencional, la glándula sebácea produce escualeno, triglicéridos, ceras alifáticas, ceras de colesterol y, posiblemente, colesterol libre.
La acción de lipasas bacterianas convierte una proporción variable de los triglicéridos formados en ácidos grasos libres.
- 30 El sebocito constituye la célula competente de la glándula sebácea.
La producción de sebo se une con un programa de diferenciación terminal de esta célula.
Durante esta diferenciación, la actividad metabólica del sebocito se dirige esencialmente hacia la biosíntesis de lípidos (lipogénesis) y más precisamente hacia la neosíntesis de ácidos grasos.
- 35 [0006] La piel hiperseborréica o grasa está especialmente caracterizada por una secreción exagerada y excreción de sebo.
De forma convencional, un nivel de sebo mayor de 200 µg/cm² medido en la frente se considera característico de tal piel grasa.
Tal piel es también frecuentemente asociada a un defecto de descamación, un cutis brillante, un grano de piel grueso o poros dilatados, cuyas manifestaciones son percibidas como imperfecciones cutáneas o defectos estéticos.
- 40 [0007] Además su apariencia antiestética, piel grasa o piel propensa a ser grasa es un terreno sobre el que pueden surgir complicaciones que afectan a zonas donde las glándulas sebáceas son numerosas, participando especialmente en la aparición de lesiones comunes de acné, dermatitis o prurito.
- 45 [0008] Así, alteraciones cutáneas asociadas a la piel grasa son uno de los objetivos mayores de la cosmética y la dermatología.
Estas alteraciones particularmente afectan a poblaciones grandes tales como adolescentes o, más globalmente, poblaciones asiáticas.
A pesar de los esfuerzos de investigación sustanciales en este campo, nuevas soluciones técnicas satisfactorias todavía siguen siendo proporcionadas y nuevos objetivos y agentes activos que actúan en estos objetivos todavía siguen siendo descubiertos.
Así, para combatir la hiperseborrea, el estado de la técnica ya ha propuesto varios compuestos, que, por aplicación tópica a la piel, son capaces de reducir la lipogénesis de los sebocitos y en consecuencia de limitar la producción de sebo.
- 55 Los tratamientos disponibles actualmente para hiperseborrea no son totalmente satisfactorios, especialmente con respecto a los efectos secundarios que están frecuentemente asociados a ellos, tales como efectos irritantes con ciertos agentes tópicos tales como retinoides y peróxidos de benzilo.
- 60 [0009] Es de gran importancia por lo tanto descubrir objetivos nuevos y compuestos activos nuevos que actúan en la causa de la piel grasa o piel propensa a ser grasa, o alteraciones asociadas con la piel.
- [0010] Además, se ha indicado, en las solicitudes presentadas bajo los números FR 10 601 83 y FR 10 601 79, que la interacción entre SASPase y FLG2 lleva a un aumento en la actividad proteolítica de SASPase.

Esta actividad proteolítica está implicada en la degradación de corneodesmosina, y en consecuencia participa en la regulación de la homeostasis epidérmica, en particular a través de la regulación de descamación celular, fenómenos de proliferación o de diferenciación.

Además, esta función de SASPase ha sido confirmada por la observación de su capacidad para hidrolizar ciertas formas de filagrina, que es una proteína esencial para la organización, la función y la hidratación de la barrera epidérmica (Matsui et al., EMBO Mol Med, 2011,3:320).

[0011] La provisión de compuestos activos que son capaces de modular esta interacción demuestra así ser un gran activo en la producción de un arsenal cosmético o terapéutico con respecto a la piel grasa o piel propensa a ser grasa, o alteraciones de la piel asociadas.

[0012] Hay por lo tanto todavía una necesidad de agentes activos nuevos que sean capaces de ejercer acción cosmética o terapéutica beneficiosa en la piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o los defectos estéticos de la piel asociados o alteraciones patológicas.

[0013] Hay también todavía una necesidad de agentes activos que pueden restablecer la homeostasis de la epidermis de piel grasa o piel propensa a ser grasa.

[0014] Hay también una necesidad de composiciones nuevas que son eficaces en la prevención y/o tratamiento de piel grasa o piel propensa a ser grasa y que son agradables y cómodas de usar, promoviendo así la adherencia al tratamiento.

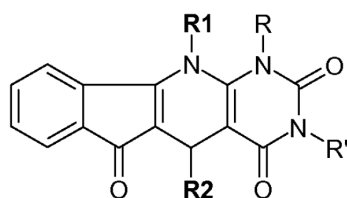
[0015] Hay también una necesidad de agentes activos nuevos para prevenir y/o tratar alteraciones patológicas de la piel grasa, especialmente tal como dermatitis seborreica o acné.

[0016] Hay también una necesidad de agentes activos nuevos para hidratar la piel grasa o piel propensa a ser grasa, y para reforzar las propiedades de función de barrera de la piel.

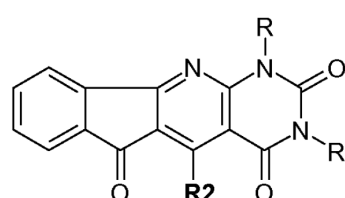
[0017] Hay también una necesidad de agentes activos nuevos que sean capaces de ejercer acción cosmética o terapéutica beneficiosa en las condiciones de cuero cabelludo grasa.

[0018] El objeto de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

[0019] Por lo tanto, según un primer objeto, la invención se refiere al uso cosmético, como un agente para prevenir y/o tratar la piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o una alteración estética de la piel asociada, de una cantidad eficaz de al menos un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas generales (Ia) y (Ib):



Ia

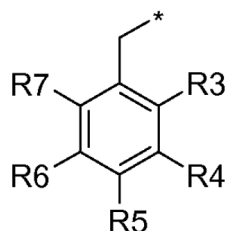
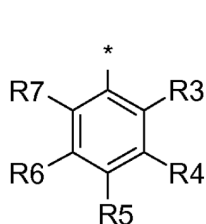


Ib

donde:

• R¹ representa H o un grupo -C(O)R⁸, con R⁸ representando un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃, o siendo un fenilo;

• R² representa H; grupo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, saturado o insaturado, en particular C₁-C₆ o incluso alquilo C₂-C₄; o un grupo elegido de:



o

• donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -NO₂ -OH; -OR⁸, -CN; Br; Cl; I; F; -CF₃ un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃; un fenilo; -OC(O)-R⁸; -O-Ph-X con X que

representa H, -OH, -NO₂, un flúor, un alquilo o alcoxi C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃, R⁸ siendo tal y como se define previamente,

• R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

5 [0020] Los inventores han observado, de forma imprevista, que tales compuestos hacen posible inducir y estimular la formación acelerada de una capa córnea espesada, tienen propiedades anti-proliferativas fuertes, modifican el equilibrio de proliferación/diferenciación de células de la piel hacia una reducción de las capas vivas y un aumento de las capas cornificadas, y/o promueven la maduración de la capa córnea (SC) y/o el aumento de capas de la SC.
 10 Todas estas propiedades así hacen los compuestos de la invención particularmente eficaces con respecto a la piel grasa o piel propensa a ser grasa, y alteraciones de la piel asociadas.

[0021] El uso de un compuesto de la invención ventajosamente hace posible regular la producción de sebo eficazmente asegurando al mismo tiempo buena tolerancia.

15 [0022] Según una ventaja, un uso según la invención puede hacer posible prevenir y/o tratar una alteración estética elegida de imperfecciones de la piel provocadas por hiperseborrea, y/o una alteración del cuero cabelludo.

[0023] Según otra ventaja, un uso según la invención puede reducir y/o tratar el prurito de piel grasa o piel propensa a ser grasa.

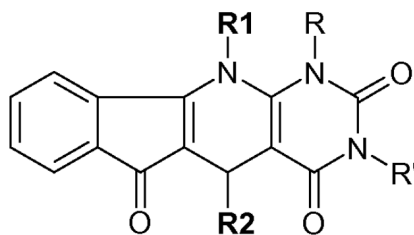
[0024] Según otra ventaja, un uso según la invención puede promover la hidratación y mantenimiento de la integridad de la piel grasa o piel propensa a ser grasa.

25 [0025] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, en una cantidad eficaz en una composición farmacéutica o dermatológica, para prevenir y/o tratar una alteración patológica de la piel grasa o piel propensa a ser grasa.

[0026] En particular, tal composición demuestra ser eficaz para prevenir y/o tratar una alteración patológica elegida de dermatitis seborreica, acné y prurito seborreico.

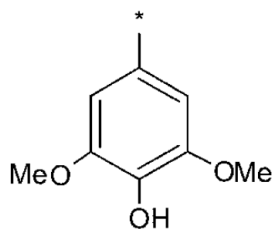
35 [0027] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento cosmético para prevenir y/o tratar la piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o una alteración estética de la piel asociada, en un individuo en necesidad del mismo, que comprende al menos una etapa de administrar, a dicho individuo, al menos una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención.

[0028] Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto, como tal, representado por la fórmula general (IIa):



40 IIa donde:

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



- 45 • R y R' representan un metilo, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

[0029] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende, en un medio aceptable fisiológicamente, una cantidad eficaz de al menos un compuesto representado por la fórmula general (IIa) tal como se ha definido anteriormente, y más particularmente tal y como se define aquí después.

5 [0030] Para los fines de la presente invención, el término "prevención" significa que reduce un riesgo de manifestación o que reduce una probabilidad de ocurrencia del fenómeno en cuestión.

10 [0031] Para los fines de la presente invención, el término "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención significa una cantidad de este compuesto que es suficiente y necesaria para ejercer un efecto preventivo y/o de tratamiento con respecto a la piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o alteraciones estéticas o patológicas faciales asociadas. Tal cantidad se puede determinar por cualquier método conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante pruebas *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, tales como pruebas clínicas.

15 [0032] Para los fines de la presente invención, el término "medio fisiológicamente o cosméticamente o farmacéuticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la administración a un individuo, especialmente sobre o en la piel y/o los integumentos de este individuo.

20 [0033] Para los fines de la presente invención, un alquilo o alcoxi de una longitud determinada abarca todas las subgamas individuales de alquilo o alcoxi respectivamente. Así, y en un cierto sentido no limitativo, 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.

25 [0034] 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.

Piel grasa

30 [0035] Un compuesto de la invención puede ventajosamente usarse para el tratamiento y/o la prevención de piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o las señales cutáneas asociadas.

35 [0036] Dependiendo del grado de intensidad de la manifestación de la alteración asociada con la piel grasa, dicha alteración puede ser un material de una alteración estética o una alteración patológica de la piel grasa. Tal clasificación cae en la competencia de los expertos en la técnica.

[0037] La invención se dirige hacia toda piel corporal, con el cuero cabelludo, y, preferiblemente, la piel de la cara, escote, cuello, brazos y antebrazos, o aún, más preferiblemente, la piel de la cara, escote y cuello.

40 [0038] Según una forma de realización, una alteración estética de la piel grasa o piel propensa a ser grasa se puede elegir de imperfecciones de la piel provocadas por hiperseborrea y/o una alteración del cuero cabelludo.

45 [0039] Las señales cutáneas estéticas de hiperseborrea, o piel grasa, que son más particularmente consideradas por la invención pueden ser piel brillante y/o gruesa y/o cutánea cuyos orificios foliculares o poros son dilatados, o incluso, en casos determinados, son rellenas de pequeñas espículas cornificadas o de comedones. La piel grasa está frecuentemente asociada a un defecto de descamación y a un grano de piel grueso.

50 [0040] Las alteraciones cutáneas estéticas, o imperfecciones, de la piel grasa o piel propensa a ser grasa se pueden elegir en particular a partir de un grano de piel grueso, piel brillante, piel con poros dilatados u orificios foliculares, piel con poros u orificios foliculares rellenos de espículas cornificadas o comedones, discromía, rojez, piel áspera con, cuando proceda, placas de piel seca, o piel con un cutis dañado.

55 [0041] Piel grasa o piel propensa a ser grasa también puede mostrar deterioros en el cutis de la piel, tal como un cutis amarillento, no uniforme, sin brillo, ceroso o enfermizo.

[0042] Según otra forma de realización, una alteración de la piel patológica asociada con la piel grasa o piel propensa a ser grasa se puede elegir de dermatitis seborreica, acné y prurito seborreico.

60 [0043] En sus manifestaciones patológicas, las señales cutáneas de hiperseborrea pueden aparecer en forma de dermatitis seborreica, prurito seborreico, comedones y/o lesiones de acné. Lesiones de acné se manifiestan en forma de granos que acaban secándose.

65 [0044] El acné es una enfermedad multifactorial del folículo de la glándula sebácea que ataca a la piel rica en glándulas sebáceas (cara, área de los hombros, brazos y áreas intertriginosas). El acné es la principal de las formas más comunes de dermatosis. En su forma más suave, esta dermatosis afecta a casi todos los seres humanos.

Su frecuencia es máxima en la edad de la pubertad, pero ésta puede aparecer por primera vez desde la edad de 7 a 9 y puede extenderse más allá de la edad de 40.
También afecta tanto a hombres como mujeres.

5 [0045] Entre sus formas más comunes, se puede mencionar el acné comedónico, comúnmente referido como acné juvenil, acné papulopustular y/o nodular, acné conglobata y acné "exógeno" que aparece como reacción a factores externos inflamatorios.

10 [0046] Las manifestaciones clínicas del acné son conocidas como lesiones de retención y pueden ser del tipo tal como comedones abiertos o cerrados, por ejemplo, microquistes, microcomedones o espinillas.
Las lesiones inflamatorias derivadas de las lesiones de retención pueden ser del tipo tal como pápulas, pústulas, con nódulos indurados, abscesos, fístulas o formas de cicatriz.

15 [0047] Individuos acnéicos o propensos al acné normalmente tienen piel grasa, piel propensa a ser grasa o piel mixta.
Su piel es brillante normalmente con numerosas imperfecciones en la cara, entre otras cosas, tales como microquistes, microcomedones, espinillas, pápulas, pústulas, con nódulos indurados, abscesos, fístulas o formas de cicatriz.

20 Las imperfecciones también pueden ser del tipo tal como piel pálida, amarillenta, discromía, rojez, o piel áspera con placas de piel seca.

La hiperqueratosis cutánea es observada, los poros faciales son dilatados, la piel es frecuentemente áspera con una capa córnea gruesa reveladora en áreas de placas de piel seca resultantes de atrofia epidérmica y descamación moderada.

25 [0048] Una alteración del cuero cabelludo puede aparecer, dependiendo de su gravedad, en forma de una irritación o una dermatitis seborreica, acompañada, cuando proceda, por irritación y/o picor del cuero cabelludo.

[0049] La invención puede demostrar ser más útil particularmente:

- 30 • para prevenir y/o tratar los defectos estéticos de la piel grasa o piel propensa a ser grasa,
• para prevenir y/o tratar la dermatitis seborreica de la piel,
• para prevenir y/o tratar la piel con poros dilatados u orificios foliculares, piel con poros u orificios foliculares rellenos de espículas cornificadas o comedones, discromía, rojez, piel áspera con, cuando proceda, placas de piel seca, o piel con un cutis dañado,
• para prevenir y/o tratar un cutis de piel dañado,
35 • para prevenir y/o tratar un defecto estético del cuero cabelludo asociado a excreción excesiva y/o secreción de sebo,
• para mejorar la comodidad de la piel o el cuero cabelludo, o
• para conservar y/o reforzar la integridad de las funciones de barrera de la piel o el cuero cabelludo.

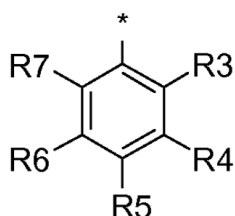
40 **Compuestos**

[0050] Según una forma de realización, un compuesto que está más particularmente bajo consideración según la invención se puede representar por la fórmula general (Ia) o (Ib) tal y como se define previamente.

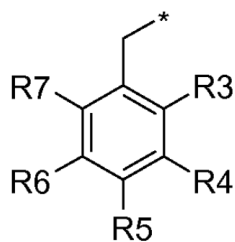
45 [0051] Según una forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede representar por la fórmula general (Ia), donde:

- R¹ representa H,
• R² representa H; un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, saturado o insaturado, en particular C₁-C₆, o incluso C₂-C₄; o un grupo elegido de:

50



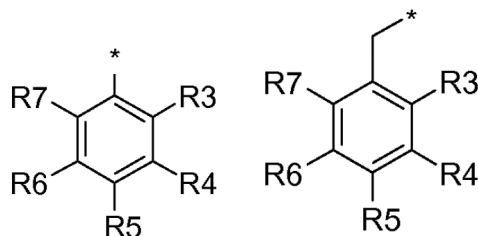
o



- 5 • donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H; -NO₂ -OH; -OR⁸; -CN; F; -CF₃; un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃; un fenilo; -OC(O)-R₈; -O-Ph-X con X representando H, -OH, -NO₂, un flúor, un alquilo o alcoxi C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado; con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃, o siendo un fenilo,
- R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o incluso C₂-C₃, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

10 [0052] 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 C₁-C₁₂ lineal o ramificado, saturado o insaturado, en particular C₁-C₆ o incluso C₂-C₄; o un grupo elegido de:

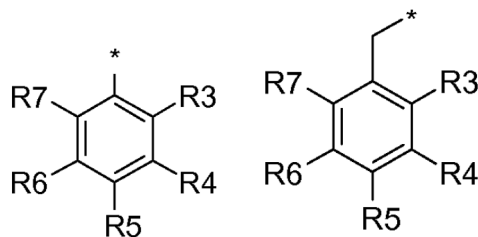


o

- 15 • donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -OH; -OR⁸ -CN; un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃; un fenilo; -OC(O)-R⁸ -O-Ph-X con X representando H, -OH, un alquilo o alcoxi C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado; con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃, o siendo un fenilo,
- 20 • R y R', que puede ser idéntico o diferente, representan H o un metilo, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

25 [0053] 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 C₁-C₆, lineal o ramificado saturado, o incluso C₂-C₄; o un grupo elegido de:

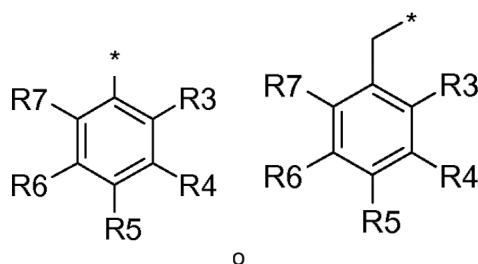


o

- 30 • donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -OH; -OR⁸; -CN; un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃; con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃, o siendo un fenilo,
- R y R' representan un metilo, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

35 [0054] 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 un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, o incluso C₂-C₃; o un grupo elegido de:



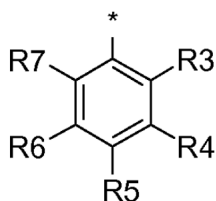
• donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -OH; -OR⁸; -CN; un alquilo C₁-C₃, lineal o ramificado saturado o insaturado; un fenilo; con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₃, lineal o ramificado, saturado o insaturado,

• R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un alquilo C₁-C₃, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

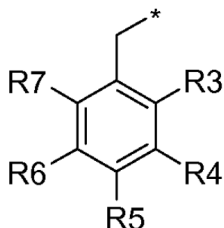
[0055] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede representar por la fórmula general (Ia) donde:

• R¹ representa H,

• R² representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, saturado, o incluso C₂-C₃, y preferiblemente representa un metilo, un etilo, un n-propilo, un isopropilo, un n-butilo, un sec-butilo, un isobutilo o un terc-butilo, y preferentemente un isobutilo; un grupo



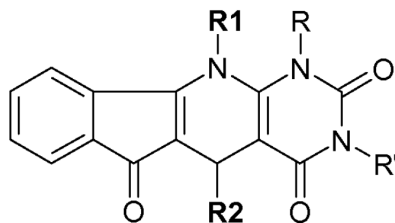
• donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -OH; -OR⁸; -CN, con R⁸ representando un alquilo C₁-C₂, lineal o ramificado saturado o insaturado, y preferiblemente un metilo; o un grupo



• donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan H,

• R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un alquilo C₁-C₂, lineal o ramificado saturado o insaturado, y preferiblemente un metilo, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

[0056] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede representar por la fórmula general (IIa) donde:



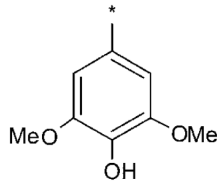
IIa

(IIa)

donde:

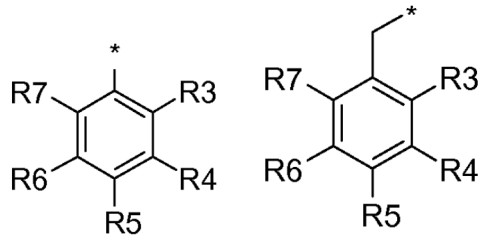
• R¹ representa H, y

• R² representa un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, saturado, preferiblemente un alquilo C₁-C₃, o incluso un alquilo C₂-C₄ o C₂-C₃; un bencilo; o



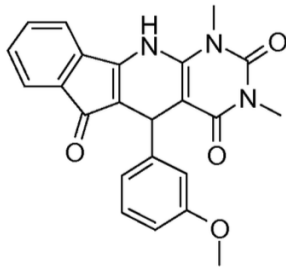
5 • R y R' representan un metilo, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

[0057] Más preferiblemente, R² puede representar un grupo elegido de:

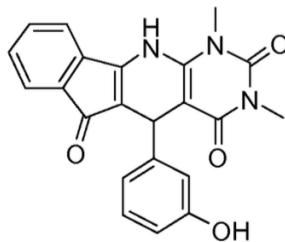


10 donde R³ y R⁷ representan H, y R⁴, R⁵ y R⁶ representan, independientemente uno del otro, un grupo tal y como se define previamente, y preferiblemente H; -OH; -OR⁸; -CN, con R⁸ representando un alquilo C₁-C₂, lineal o ramificado, saturado o insaturado, y preferiblemente un metilo.

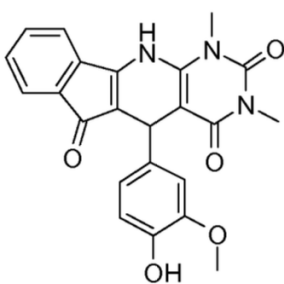
[0058] Según otra forma de realización preferida, un compuesto de la invención se puede elegir de:



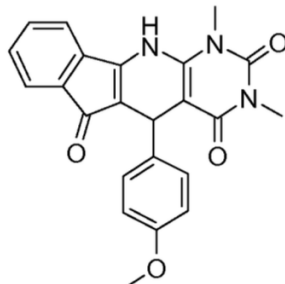
(1);



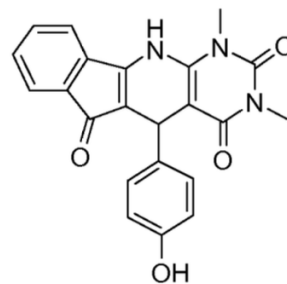
(2);



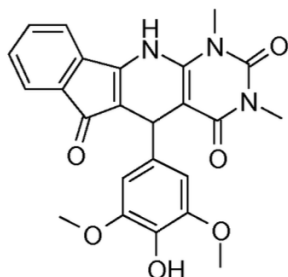
(3);



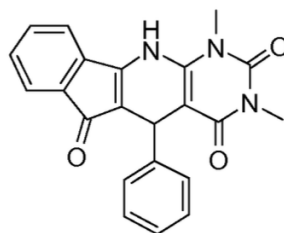
(4);



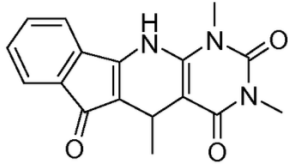
(5);



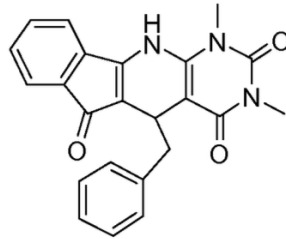
(6);



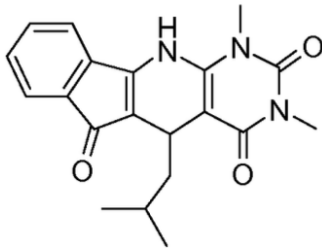
(7);



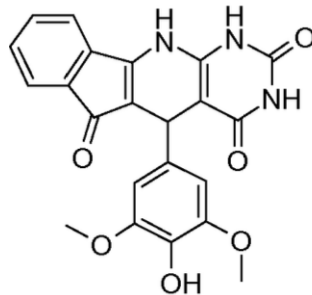
(8);



(9);



(10);

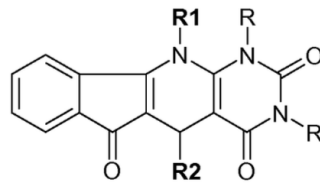


(11);

o una sal aceptable fisiológicamente.

5

[0059] Un objeto de la invención es también, de por sí, un compuesto representado por la fórmula general (IIa):



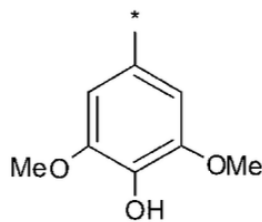
IIa

donde:

• R¹ representa H, y

• R² representa un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado, preferiblemente un alquilo C₁-C₃, o incluso un alquilo C₂-C₄ o C₂-C₃, un bencilo, o

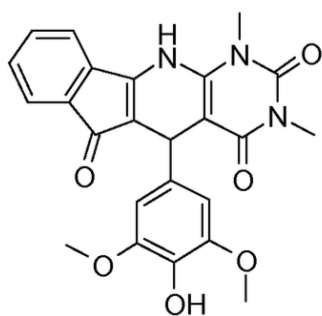
10



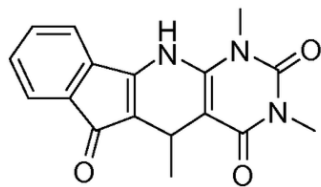
• R y R' representan un metilo,
o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

15

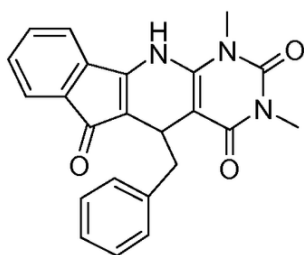
[0060] Más preferiblemente, un objeto de la invención es, de por sí, un compuesto elegido de:



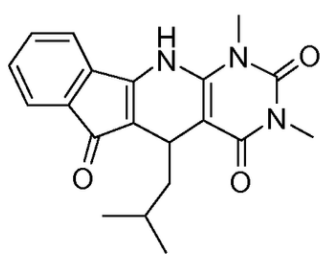
(6);



(8);



(9)



(10);

o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

5 [0061] Según una forma de realización, compuestos (1) a (3); (5) y (6), y preferiblemente (3); (5) y (6), e incluso más preferentemente compuestos (3) y (6), o una sal derivada aceptable fisiológicamente, se puede considerar más particularmente para la invención.

10 [0062] Según otra forma de realización, compuestos (6) y (8) a (10), o una sal derivada aceptable fisiológicamente también puede ser preferida.

15 [0063] Una sal aceptable fisiológicamente de un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) o (IIa) según la invención puede ser una sal de un compuesto de fórmula general (Ia); (Ib) o (IIa) y de un metal alcalino, de un metal alcalinotérreo o de amonio, comprendiendo las sales obtenidas con bases de amonio orgánico, o sales de un compuesto de fórmula general (Ia); (Ib) o (IIa) y de un ácido orgánico o mineral.

20 [0064] Sales que son más particularmente adecuadas para usar en la invención pueden ser de sodio, potasio, calcio o sales magnésicas, sales amónicas cuaternarias tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales de adición con amoniaco y aminas orgánicas aceptables fisiológicamente, tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris(2-hidroxiethyl)amina.

25 [0065] Sales de un compuesto de fórmula general (Ia); (Ib) o (IIa) y de un ácido mineral que son adecuadas para usar en la invención se pueden obtener con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico.

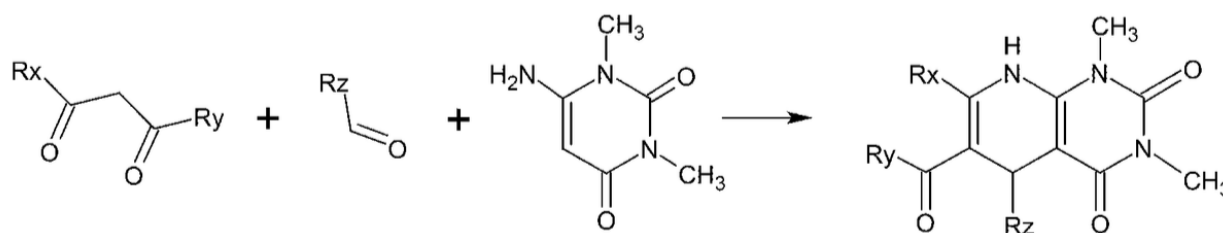
30 [0066] Sales de un compuesto de fórmula general (Ia); (Ib) o (IIa) y de un ácido orgánico que son adecuadas para usar en la invención se pueden obtener con ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

[0067] Un compuesto de la invención se puede usar en una proporción de 0,01% a 10% en peso y preferiblemente de 0,1% a 5% en peso relativamente al peso total de la composición que lo contiene.

35 [0068] Compuestos de la invención se pueden obtener según cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

[0069] En particular, los derivados de pirido-pirimidina-triona de la invención se pueden obtener mediante la reacción de Hantzsch permitiendo una síntesis en una única fase.

40 La reacción de Hantzsch se conoce en la bibliografía (especialmente Biooog. Med. Chem. 2005, 13,6678-6684), y se representa esquemáticamente más abajo:



5 [0070] Estos compuestos pueden ser obtenidos utilizando un sistema Radley, bajo una atmósfera inerte, con el equipo de condensación y una placa térmica, equipado con un agitador magnético. Varios métodos de tratamiento final y de purificación pueden ser aplicados.

10 [0071] La reacción de Hantzsch puede ocasionalmente llevar a compuestos oxidados: producto desarilado y/o producto deshidrogenado (esqueleto de piridina). En casos determinados, un paso de reducción adicional usando, por ejemplo, un agente reductor tal como NaBH₄, puede así ser realizado.

Composiciones

15 [0072] Un compuesto de la invención es ventajosamente formulado en una composición que puede estar en cualquier forma galénica disponible normalmente para la indicación destinada y modo de administración.

[0073] Una composición según la invención comprende un medio fisiológicamente o farmacéuticamente aceptable.

20 [0074] Una composición según la invención se puede administrar por vía oral, tópicamente, intradérmicamente o subcutáneamente, y preferiblemente tópicamente.

25 [0075] Según una forma de realización, una composición tópica según la invención puede ventajosamente ser formulada en cualquier forma galénica que es adecuada para el cuidado de la piel y sus integumentos, y puede estar en forma de pomadas, cremas, soluciones, geles, emulsiones, espumas o composiciones de aerosol con un propelente, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, lociones o suspensiones. Puede también estar en forma de lípido o microesferas poliméricas, nanoesferas o vesículas o parches poliméricos e hidrogeles que permiten la liberación controlada.

30 Estas composiciones pueden estar en la forma anhidra o acuosa dependiendo de la indicación dermatocósmica destinada.

35 [0076] Una composición destinada para administración tópica puede ser una solución acuosa, alcohólica acuosa o aceitosa, una solución o una dispersión de la loción o tipo suero, una emulsión de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o por el contrario (W/O), una suspensión o una emulsión, de consistencia blanda, semisólida o sólida, del tipo crema o del tipo de gel acuoso o anhidro, una emulsión múltiple (W/O/W u O/W/O), una microemulsión, una nanoemulsión, una preparación de microcápsulas, una preparación de micropartículas, una dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico, o una dispersión de fase de cera/acuosa.

40 [0077] Según una forma de realización, una composición de la invención puede también estar en forma de un sistema transdérmico que permite liberación activa o pasiva del agente(s) activo por vía transdérmica, por ejemplo, del tipo parche o parche de gel (hidrogel).

45 [0078] Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

50 [0079] En el caso de una composición conforme a la invención para administración oral, el uso de un soporte ingerible, cuya naturaleza se adapta según el tipo de composición bajo consideración, es preferido. Comprimidos, cápsulas o pastillas de gel, suspensiones, suplementos orales en forma seca y suplementos orales en forma líquida, leche, yogur, queso, leches fermentadas, productos fermentados a base de leche, helados, productos a base de cereales o productos a base de cereales fermentados, polvos a base de leche, fórmulas infantiles o para bebés, productos alimenticios de confitería, tipo chocolate o cereal, y pienso para animales en particular para animales domésticos, son adecuados especialmente como soportes alimenticios.

55 [0080] El término "composición oral" significa, por ejemplo, composiciones farmacéuticas o cosmeceúticas, nutricionales, nutraceuticas que comprenden al menos un compuesto según la invención.

[0081] La formulación de las composiciones orales según la invención se puede realizar vía cualquier proceso común conocido por los expertos en la técnica para producir soluciones bebibles, comprimidos recubiertos, cápsulas

de gel, geles, emulsiones, comprimidos para ser tragados o masticados, 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, en forma compactada o no compactada, soluciones o suspensiones líquidas, confitería, leche fermentada, quesos fermentados, gomas de mascar, pastas dentales o soluciones de pulverización.

[0082] Las composiciones orales pueden estar bien en forma anhidra o en forma acuosa según la indicación dermatocósmética.

[0083] Un compuesto de la invención puede además ser formulado con los excipientes usuales y componentes para este tipo de composiciones orales o suplementos alimenticios, es decir especialmente componentes grasos y/o acuosos, humectantes, espesantes, agentes conservantes, agentes de textura, agentes de sabor y/o agentes de recubrimiento, y/o antioxidantes.

[0084] Los agentes y excipientes de formulación para composiciones orales, y especialmente para suplementos alimenticios, se conocen en este campo y no serán el objeto de una descripción detallada aquí.

[0085] Según otra forma de realización, un compuesto que es adecuado para usar en la invención se puede utilizar subcutáneamente o intradérmicamente.

[0086] En tal uso, un agente activo que es adecuado para usar en la invención se puede acondicionar en forma de una solución isotónica acuosa o no acuosa estéril, en forma de una dispersión, suspensión o emulsión preparada, cuando proceda, justo antes de la administración, utilizando un polvo estéril, por ejemplo, un polvo liofilizado, que es luego reconstituido en forma de una solución estéril inyectable o una dispersión en el momento del uso.

[0087] El término "estéril" se destina a calificar una formulación que es capaz de asegurar la inocuidad requerida para la administración intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea.

[0088] Una composición que es adecuada para usar en la invención puede comprender cualquier excipiente usado normalmente en el campo de soluciones estériles inyectables.

[0089] La administración de una composición de la invención se puede realizar por medio de cualquier técnica y/o dispositivo de inyección que sea adecuado para inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea. Así, tal administración también se puede realizar por mesoterapia.

[0090] Por medio de la vía intradérmica, la administración usando un parche sistémico puede ser preferida.

[0091] Una composición según la invención también puede comprender cualquier agente de formulación o cualquier agente activo adicional aceptable cósméticamente o dermatológicamente.

Las cantidades de estos varios agentes activos son aquellas usadas de forma convencional en el campo bajo consideración, y se determinan especialmente para no afectar en las propiedades deseadas para un compuesto de la invención o para una composición de la invención.

[0092] Un agente activo cósmético o dermatológico que es adecuado para usar en la invención se puede elegir de hidratantes, agentes prodescamantes, vitaminas, ácidos grasos esenciales, hidroxiácidos, sulfatos polisacáridos, esfingolípidos, agentes de pantalla UV, antioxidantes, agentes antiacné, agentes antiinflamatorios, agentes bronceadores (en ausencia de radiación UV), agentes despigmentantes, agentes de superficie opaca, proteínas o hidrosilatos de proteínas, agentes probióticos, aminoácidos, polioles, urea y derivados, ácido jasmónico y derivados del mismo, alantoína, azúcares y derivados de azúcar, vitaminas hidrosolubles, extractos de planta e hidroxiácidos, retinol y derivados del mismo, tocoferol y derivados del mismo, ácidos grasos esenciales, ceramidas, aceites esenciales, ácido salicílico y derivados del mismo, vitamina D3 y derivados de la misma, retinoides y derivados de los mismos, agonistas de PPAR-gamma, neutralizadores de pérdida de pelo o agentes de rebrote capilar tales como abridores del canal de potasio, desodorantes, agentes antiseborreicos, agentes anticaspa, antiandrógenos, enzimas microbianas que inhiben la maduración de lípidos, en particular lipasas, y mezclas de estos agentes activos.

[0093] Una composición de la invención puede comprender cualquier agente de formulación usado normalmente en el campo.

Como ejemplos de la formulación de agentes que son adecuados para usar en la invención, se pueden mencionar agentes gelificantes hidrofílicos, agentes gelificantes lipofílicos, tensioactivos, productos de relleno, absorbentes de olores, tintes, polímeros filmógenos, sustancias grasas tales como aceites no volátiles o volátiles, sustancias grasas pastosas o sólidas, tales como ceras o gomas, solventes, tal como etanol o propilenglicol, o agua de manantial y/o agua mineral.

Artículo de preparación

[0094] Un artículo de envasado de la invención será elegido naturalmente por un experto en la técnica según la forma galénica de la composición que debe ser envasada.

[0095] Así, para composiciones líquidas, se puede hacer uso de contenedores consistentes en un revestimiento rígido comprendiendo medios para la dispensación de la composición. Estos medios de distribución pueden ser un orificio simple, que se bloquea por una tapa desmontable, o un botón pulsador asociado a una bomba para expulsar una parte de la composición contenida en el contenedor. Las composiciones de la invención en forma líquida también se pueden acondicionar en contenedores de tipo de lata de aerosol.

[0096] Una composición de la invención en forma semilíquida o pastosa puede ser ventajosamente preparada en un tarro, un tubo de crema, o en un contenedor con paredes flexibles o deformables y que tiene un orificio que puede ser tapada con una tapa desmontable, la composición siendo expulsada a través del orificio por la presión en las paredes, o una botella equipada con un botón pulsador y una bomba como se ha indicado previamente.

[0097] Según una forma de realización particular, un artículo de preparación que es adecuado para recibir una composición según la invención puede ser hecho de vidrio, metal, aleación, papeles estucados tales como papeles recubiertos de cera, por ejemplo, papeles recubiertos con cera de abejas, que especialmente tienen propiedades como un agente de preservación natural.

[0098] Alternativamente, una composición según la invención se puede almacenar al vacío, en un compartimento hermético sellado herméticamente, como, por ejemplo, un cartón de brick al vacío, comúnmente usado en el sector alimenticio.

[0099] El artículo de preparación puede ser al menos parcialmente hecho de plásticos u otros materiales poliméricos adecuados.

[0100] Según una forma de realización particular, el artículo de preparación puede también ser hecho utilizando materiales que hacen posible aislar la composición de cualquier fuente luminosa.

[0101] El artículo de envasado puede también ser al menos parcialmente hecho de materiales de aislamiento térmico.

A modo de ejemplo de materiales de este tipo, se pueden mencionar tejidos, tejidos hechos de fibras de vidrio recubiertas con silicona, tejidos basados en fibras cerámicas, fibras de celulosa, poliestireno, poliestireno extruido, y películas de envasado.

Un gel frío o líquido también se puede usar como material de aislamiento térmico.

[0102] Según una forma de realización particular, el artículo de preparación puede ser desechable y abierto justo antes de su uso por el consumidor.

[0103] Según una forma de realización, una composición de la invención formulada en forma sólida puede ser envasada, por ejemplo, en un tarro o un tubo para una barra, por ejemplo, un tubo de lápiz de labios.

Proceso de tratamiento cosmético

[0104] Como indicado previamente, la invención se refiere a un procedimiento cosmético dedicado para individuos teniendo, o que pueden tener, piel tener grasa o piel propensa a ser grasa y/o una alteración estética de la piel asociada, en particular tal como se ha definido anteriormente.

[0105] Un proceso según la invención también puede comprender un paso que consiste en observar una reducción en, o incluso desaparición de, la alteración estética bajo consideración.

[0106] Preferiblemente, un proceso según la invención se puede realizar tópicamente, por vía oral, intradérmicamente, intraepidérmicamente o subcutáneamente.

[0107] Aún más preferentemente, un proceso según la invención se realiza tópicamente o por vía oral.

[0108] Un proceso de la invención puede ser realizado, tópicamente, especialmente aplicando a la piel o sus integumentos al menos un revestimiento de una composición cosmética o dermatológica que comprende, como agente activo, al menos un compuesto de la invención, y más particularmente una composición cosmética tal y como se define previamente.

La aplicación puede especialmente ser realizada en la piel de la cara o el escote, el cuero cabelludo, los labios, el pelo, las pestañas o las uñas, por ejemplo, en forma de una máscara.

[0109] Un proceso cosmético de la invención se puede realizar por vía oral, especialmente por administración de al menos una composición alimenticia dirigida cosméticamente que comprende como agente activo al menos un

compuesto de la invención, y en particular una composición alimenticia dirigida cosméticamente tal como se ha definido anteriormente.

5 [0110] Un proceso cosmético de la invención se puede realizar a diario por ejemplo, a razón de, por ejemplo, una administración única al día o una administración dos veces al día, por ejemplo, una vez por la mañana y una vez por la noche.

10 [0111] Un proceso cosmético de la invención se puede realizar durante un período de tiempo que varía de una semana a varias semanas, o incluso varios meses, este periodo además posiblemente siendo repetido después de periodos sin tratamiento, durante varios meses o incluso varios años.

15 [0112] A modo de ejemplo, un compuesto de la invención puede ser administrado, por ejemplo 2 a 3 veces al día, o más, y generalmente durante un periodo extendido de al menos 4 semanas, o incluso 4 a 15 semanas, con, cuando proceda, uno o más periodos de interrupción.

20 [0113] Un proceso de la invención puede ventajosamente comprender la administración de una composición de la invención, en combinación, simultáneamente, sucesivamente o separadamente a lo largo del tiempo, con la administración de un cosmético adicional o composición dermatológica diferente de la composición de la invención y destinada para el cuidado del cuero cabelludo.

[0114] Cualquier composición cosmética o dermatológica adicional puede ser adecuada para usar en la invención, con la condición, naturalmente, de que su combinación con una composición de la invención no afecta a las propiedades deseadas para la misma.

25 Un experto en la técnica sabe cómo valorar, basándose en su conocimiento, las composiciones cosméticas o dermatológicas adicionales que pueden ser adecuadas para el uso.

30 [0115] En la descripción y los ejemplos que siguen, a menos que se indique de otro modo, los porcentajes son porcentajes en peso y las gamas de valores escritos en la forma "entre ... y ..." incluyen los límites declarados inferiores y superiores.

[0116] Los ingredientes son mezclados, antes de ser formados, en el orden y bajo las condiciones que se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica.

35 [0117] El contenido y naturaleza de los ingredientes usados en las composiciones de la invención se ajustan por un experto en la técnica para no afectar sustancialmente las propiedades requeridas para las composiciones de la invención.

Leyendas de las figuras

40 [0118] **La Figura 1:** ilustra una observación HES de un modelo de Episkin™ en D13 después del tratamiento sistémico durante 5 días con un compuesto de la invención.

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

45 **La Figura 3:** ilustra el proceso de Western blot de corneodesmosina realizado usando muestras de Episkin™ tratadas en ausencia y presencia de un compuesto de la invención.

[0119] Los ejemplos a continuación se dan como ilustraciones no limitativas del campo de la invención.

50 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos (1) a (6) y (8)

55 [0120] Los compuestos (1) a (6) y (8) de la invención pueden ser obtenidos utilizando un sistema Radley, bajo una atmósfera inerte, con el equipo de condensación y una placa térmica, equipado con un agitador magnético. Dos métodos de mezcla y de purificación pueden ser aplicados.

60 [0121] El proceso detallado abajo se refiere al compuesto (2).

Reactivos

65 [0122]

Reactivos	Proveedor	Pureza	PM	n eq.	mmol	m (gr)	Volumen
1,3-indandiona	Aldrich 562606-368	97%	146,15	1	34,21	1	
3-hidroxibenzaldehido	Acros A0275828	98,5%	122,12	1	34,21	0.84	
6-amino-1,3-dimetiluracilo	Aldrich 569176-209	98%	155,16	1	34,21	1.06	
Ácido acético	Aldrich 61180			15V			15

Procedimiento:

- 5 [0123] Equipo: un tubo Radley equipado con un agitador magnético, colocado bajo una atmósfera de nitrógeno. Indandiona (1 g), 3-hidroxibenzaldehido (0,84 g) y 6-amino-1,3-dimetiluracilo (1,06 g) se suspenden en ácido acético (15 ml).
La suspensión se calienta hasta reflujo.
Disolución total del medio de reacción es observado, seguido de la formación gradual de un precipitado amarillo.
El progreso de la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina (90/10 DCM/MeOH).
10 Después del reflujo durante toda la noche, se observa la desaparición total de la indandiona.

Tratamiento final y purificación:

Método A:

- 15 [0124] El medio de reacción heterogéneo se filtra a través de un embudo de sintetización, y se enjuaga íntegramente con una mezcla de etanol/agua (1/1) y luego con etanol.
El sólido naranja es luego secado al vacío en presencia de P₂O₅.
20 [0125] El sólido se tritura con acetona (30 V) durante 20 minutos, se filtra a través de un embudo de sintetización y luego se seca al vacío. 2,5 g de un sólido naranja son así obtenidos. Rendimiento: 94%.

Método B:

- 25 [0126] Para ciertos medios de reacción, el producto deseado no precipita, incluso bajo condiciones frías.
La mezcla es luego concentrada hasta sequedad por coevaporación con tolueno, y el residuo es luego purificado por cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol), antes de ser triturado en el éter de isopropilo.
Una trituración final en el agua de ebullición da los compuestos deseados después de filtración en un embudo de sintetización y secado sobre P₂O₅ al vacío.

- 30 *Descripción analítica de los productos:*

Compuesto (1)

- 35 [0127]
Reactivos usados: 1,3-indandiona, 3-metoxibenzaldehido, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método B.
Rendimiento medio: 44%; sólido rojo anaranjado.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
40 LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr=10,69 min, > 98% a 256,3 nm; masa ESI+: [M+H]⁺ = 402,0, [M+Na]⁺ = 423,9; ESI-: [M-H]⁻ = 400,9

Compuesto (2)

- 45 [0128]
Reactivos usados: 1,3-indandiona, 3-hidroxibenzaldehido, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método A.
Rendimiento medio: 94%; sólido naranja.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
50 LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr=8,96 min, > 98% a 256,3 nm; masa ESI+: [M+H]⁺ = 388,1, [M+Na]⁺ = 410,1, [MM+Na]⁺ = 797,4; ESI-: [M-H]⁻ = 386,1

Compuestos (3)

- 55 [0129]
Reactivos usados: 1,3-indandiona, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehido, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método A.
Rendimiento medio: 41 %; sólido naranja.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
60 LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr=9,05 min, > 96% a 256,3 nm;
Masa ESI+: [M+Na]⁺ = 440,0; ESI-: [M-H]⁻ = 416,0

Compuesto (4)

[0130]

- 5 Reactivos usados: 1,3-indandiona, 4-metoxibenzaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método A.
Rendimiento medio: 82%; sólido naranja.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
10 LC/MS: columna x-Terra M5 C18 4,6*150 mm, 5 μm, HCOOH/MeCN, tr=10,59 min, > 99% a 256,3 nm; masa ESI+:
[M+Na]⁺ = 424,3; ESI-: [M-H]⁻ = 400,3

Compuestos (5)

[0131]

- 15 Reactivos usados: 1,3-indandiona, 4-hidroxibenzaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método A.
Rendimiento medio: 56%; sólido naranja.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
20 LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 μm, HCOOH/MeCN, tr=8,9min, > 98% a 256,3 nm;
Masa ESI+: [M+Na]⁺ = 410,2; ESI-: [M-H]⁻ = 386,2

Compuesto (6)

[0132]

- 25 Reactivos usados: 1,3-indandiona, 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método B.
Rendimiento medio: 45%; sólido naranja.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
30 LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 μm, HCOOH/MeCN, tr=8,89 min, > 96% a 257,5 nm; masa ESI+:
[M+Na]⁺ = 470,2; ESI-: [M-H]⁻ = 446,2

Compuesto (8)

[0133]

- 35 Reactivos usados: 1,3-indandiona, acetaldheído, 6-amino-1,3-dimetiluracilo.
Purificación según método A.
Rendimiento medio: 52%; sólido naranja.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente
40 LC/MS: ninguna técnica en coherencia con el espectro ¹H RMN (oxidación parcial del producto); masa ESI+: M+Na]⁺
= 310,1; ESI-: [M-H]⁻ = 308,1

Ejemplo 2*Síntesis de compuestos (6); (9) y (10)*

- 45 [0134] Estos compuestos fueron obtenidos usando el protocolo descrito previamente (Ejemplo 1) completado por un
paso de reducción adicional.
El agente reductor NaBH₄ permite recuperar el producto reducido deseado.
50 [0135] El procedimiento experimental se detalla para el compuesto (10).

Reactivos

[0136]

Reactivos	Proveedor PM	n eq.	mmol	m (gr)	Volumen (ml)
Compuesto aromático derivado de la reacción Hantzsch		349.3	1	6,30	2,2
Borohidruro de sodio	Acros A0201210001	37.83	1,5+1	15,75	0,36 + 0,24
Tetrahidrofurano	Aldrich		30V		65 ml

- 55 *Procedimiento:*

- [0137] Equipo: 100 ml matraz de tres cuellos equipado con un agitador magnético y un condensador, y colocado bajo una atmósfera de nitrógeno.
60

[0138] El compuesto "aromático" (2,2 g) se suspende en tetrahidrofurano (65 ml).

Borohidruro de sodio (360 mg) se añade en porciones a temperatura ambiente, y la mezcla es luego gradualmente calentada a 45°C.

5 El control del progreso por cromatografía en capa fina (TLC), después de 3 horas de reacción, muestra la presencia de materia prima.

Otro borohidruro de sodio (240 mg) se añade en porciones al medio de reacción.

Después de agitación durante 3 horas a 45°C, rastros de materia prima son visibles por TLC (90/10 DCM/MeOH).

Tratamiento final y purificación:

10

[0139] El medio de reacción se vierte en una mezcla de hielo/agua.

El precipitado observado se filtra y enjuaga con agua.

Tras el secado al vacío, el residuo se tritura en éter de isopropilo, se filtra en un embudo de sintetización y luego se tritura nuevamente en agua de ebullición.

15 Tras el secado al vacío en presencia de P₂O₅, se obtiene un sólido blanco: 1,9 g (rendimiento: 86%).

Descripción analítica de los productos:

Compuestos (6)

20

[0140]

Rendimiento medio: 63%; sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente

LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr=11,79 min, > 96% a 210,0 nm; masa ESI+: [M+H]⁺=372,2 ESI-: [M-H]= 370,1

25

Compuesto (7)

[0141]

Rendimiento medio: 38%; sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente

LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr=12,48 min, > 94% a 210,0 nm; masa ESI+: [M+H]⁺=386,1 ESI-: [M-H]= 384,0

30

Compuesto (8)

[0142]

Rendimiento medio: 86%; sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): coherente

LC/MS: columna x-Terra MS C18 4,6*150 mm, 5 µm, HCOOH/MeCN, tr=12,62 min, > 96% a 210,0 nm; masa ESI+: [M+H]⁺=352,2 ESI-: [M-H]= 350,2

40

Ejemplo 3

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

45

[0143] El estudio procedió en tres pasos:

• las moléculas primero modeladas y sintetizadas fueron usadas para tratar equipos de epidermis reconstruida Episkin™.

• Después, un estudio de proteína en cortes histológicos y en extractos celulares fue realizado.

50 • En una segunda fase, una selección de moléculas fue evaluada en un modelo de RealSkin™.

Materiales y métodos

Epidermis reconstruida Episkin™,

55

[0144] Las muestras de epidermis reconstruida, recibidas desde la compañía Episkin después de seis días de reconstrucción, fueron recultivados tan pronto como se recibieron en 3,5 ml de medio de diferenciación (medio Episkin™) bajo inserto (en inmersión) durante 48 horas en una incubadora (37°C, 5% CO₂).

60

[0145] Las muestras de epidermis fueron luego puestas en contacto con los compuestos de prueba sistémicamente.

El medio de cultivo de diferenciación de Episkin™ se cambia por un medio de diferenciación con los compuestos de prueba con 0,1% de vehículo final DMSO.

Las muestras de epidermis fueron recultivadas en una incubadora durante 48 horas.

Un tratamiento sistémico nuevo se realiza durante otras 72 horas de cultivo en la incubadora.

65

[0146] Para el tratamiento en Episkin™, cada compuesto de prueba se preparó de manera extemporánea pesando y disolviendo a 10 mM en DMSO, y fue luego usado para tratar 3 muestras de epidermis reconstruida. Además, cada compuesto de prueba fue usado en una proporción de 1 y 10 µM final en el medio de cultivo (0,1% DMSO final).

5 Los controles positivos usados fueron vitamina D3, retinol y calcipotriol (un análogo de vitamina D3).

[0147] Las muestras de epidermis fueron recogidas (3 muestras de epidermis por tratamiento) para análisis histológico y extractos de proteína (la misma epidermis reconstruida se usa para el estudio histológico y el extracto de proteína).

10

Preparaciones histológicas

[0148] El control morfológico de las muestras de epidermis reconstruida tratada fue realizado por coloración con HES (hematoxilina-eosina-azafrán) según un protocolo estándar en cortes histológicos de las muestras incluidas en parafina (baño de tolueno: tres veces 15 minutos; baños de alcohol de 100°: dos veces durante 1 minuto; baños de alcohol de 95°: 1 minuto; aclarado en baños de agua; baño de hematoxilina: una vez durante 2 minutos; aclarado en baños de agua; inmersión corta en un baño de ácido clorhídrico; aclarado en agua; baño de eosina: una vez durante 1 minuto; aclarado en agua; inmersión corta en un baño de alcohol de 100°; baño de azafrán (5 minutos); inmersión corta en un baño de alcohol de 100°; baño de tolueno: tres veces durante 2 minutos).

15

20

Coloración fluorescente

[0149] Las muestras de epidermis fueron incluidas en OCT para la congelación en nitrógeno líquido y luego almacenadas a -80°C.

25 Los bloques obtenidos fueron cortados utilizando un criostato hasta un grosor de 7 µm, y los cortes fueron secados y almacenados a -20°C mientras esperaban inmunomarcaje.

Para los marcadores elegidos, los anticuerpos usados y sus diluciones se enumeran en la siguiente tabla:

anticuerpo anti-ratón Ki67	Novocastra MM1	Dilución 1/20
----------------------------	----------------	---------------

30 *Técnicas Western blot*

[0150] La epidermis restante de cada muestra fue molida en un vibromill (Retsch MM400) 2x30 Hz, 3 minutos; con una bola de acero inoxidable de 3 mm de diámetro (Retsch nº 22.455.0002) en 300 µl de tampón Natif+: tampón Tris (thermo nº 28376); 1M NaCl final (Sigma nº 57653); Triton X100 1% final (Calbiochem nº 648466); inhibidores de proteasa (Roche completo nº 11873580), pepstatina 1 µM final (Roche nº 1359053).

35

[0151] El extracto fue luego centrifugado a 14 000 r.p.m. durante 5 minutos y el sobrenadante fue filtrado a través de una membrana de 0,45 µm Ultrafree (filtro millipore UFC30HVNB).

40 Los extractos fueron ensayados por el método BCA (Pierce nº 23225) según el protocolo del proveedor y equilibrados a 0,3 mg/ml.

40

Anti-corneodesmosina de anticuerpo de ratón	Abnova 1041-A01	Dilución 1/3000
---	-----------------	-----------------

Resultados

45 *Observaciones morfológicas*

[0152] La Figura 1 ilustra una observación HES de un modelo Episkin en D13 después del tratamiento sistémico después de 5 días con compuesto (3).

50 [0153] El efecto observado en la estructura general de la epidermis, ilustrado por Figura 1, muestra que los compuestos de la invención inducen y estimulan una desaparición más o menos acentuada de las capas vivas empujadas hacia la formación acelerada de una capa córnea más o menos espesada.

Resultados de los inmunomarcajes

55

[0154] El marcador elegido para los inmunomarcajes es Ki67, que proporciona información con relación a una modificación posible de la proliferación celular en la capa basal.

60 [0155] Los resultados, ilustrados por Figura 2 con compuesto (5) de la invención, muestran que los compuestos de la invención inducen una disminución marcada, o incluso ocasionalmente total, del marcado Ki67, y por lo tanto tienen propiedades antiproliferativas fuertes.

Resultados proteómicos

[0156] El marcador elegido en proteómicos es corneodesmosina, que provee información con relación a una activación posible de maduración proteolítica de la capa córnea.
En general, en los modelos de piel reconstruida, esta maduración es muy limitada.

5 [0157] Los resultados, ilustrados por Figura 3 con compuesto (1) de la invención, muestran que los compuestos de la invención inducen un aumento de los fragmentos solubles de corneodesmosina, reflejando una aceleración del fenómeno de maduración de la capa córnea y/o un aumento en el número de capas SC.

Tabla resumen de los resultados

10 [0158] Los resultados detallados arriba se recopilan en la tabla a continuación.
Para cada uno de los parámetros monitoreados, el grado del compuesto que es el más activo entre los compuestos de prueba (efecto superior o inferior que la referencia) se indica por un asterisco.

15 [0159] El efecto es generalmente graduado por la concentración máxima usada (10 µM).
Algunos compuestos mostraron efectos en las concentraciones de prueba más bajas (1 µM).
La clasificación relativa en esta tabla tiene esto en cuenta.

Compuesto	HES	CDSN	Ki67
Vitamina D3	0	0	0/-
Retinol (100 µM)	0	0/+	0
Calcipotriol	++	+	--
(1)	+	++(*)	-
(2)	+	++	0
(3)	++	+	-
(5)	+	+	-
(6)	++(*)	+	-
Abreviaturas en la tabla: HES = hematoxilina - eosina - azafrán (H.E.S.) CDSN = corneodesmosina			

20 [0160] Los resultados anteriores revelan que los compuestos de la invención tienen propiedades de tipo vitamina D3, que son particularmente ventajosos, para prevenir y/o tratar la piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o una alteración estética de la piel asociada.

Ejemplo 4

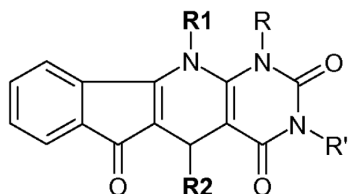
25 [0161]

Formulación de la invención

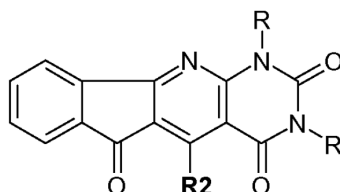
- Compuesto (6) 2% en peso de Material Activo (AM)
- Copolímero acrilamido-2-metilpropanosulfonato de sodio / 2-hidroxietil metacrilato al 90% en agua (Sepinov EMT 10 de SEPPIC) 1,8% AM, es decir 2% de por sí
- triglicéridos de ácido cáprico/caprílico (Miglyol 812 N por la compañía Sasol) 5%
- agua qs 100%

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético, como un agente para prevenir y/o tratar la piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o una alteración estética de la piel asociada, de una cantidad eficaz de al menos un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas generales (Ia) y (Ib):



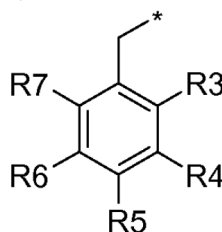
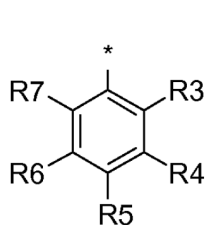
Ia



Ib

donde:

- R¹ representa H o un grupo -C(O)R⁸, con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o siendo un fenilo;
- R² representa H; un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, saturado o insaturado; o un grupo elegido de:



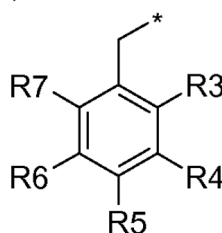
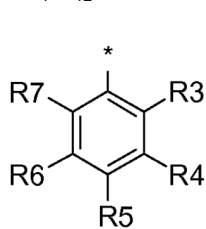
o

- donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -NO₂ -OH; -OR⁸ -CN; Br; Cl; I; F; -CF₃ un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado; un fenilo; -OC(O)-R⁸ -O-Ph-X con X representando H, -OH, -NO₂, un flúor, un alquilo o alcoxi C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado; R⁸ siendo tal y como se define previamente,

- R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

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

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



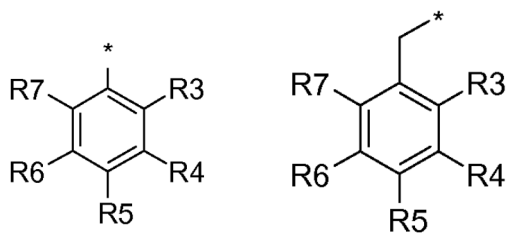
o

- donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -NO₂ -OH; -OR⁸ -CN; F; -CF₃; un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un fenilo; -OC(O)-R⁸ -O-pH-X con X representante H, -OH, -NO₂, un flúor, un alquilo o alcoxi C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado, o siendo un fenilo,

- R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

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

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



o

donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -OH; -OR⁸ -CN; un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado; un fenilo; -OC(O)-R⁸ - O-Ph-X con X representante H, -OH, un alquilo o alcoxi C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado; con R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o siendo un fenilo,

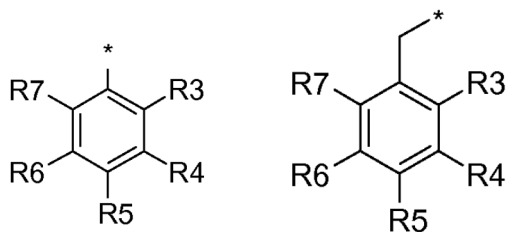
5

- R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan H o un metilo, y sales derivadas aceptables fisiológicamente.

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

- R¹ representa H,

- R² representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado; o un grupo elegido de:



o

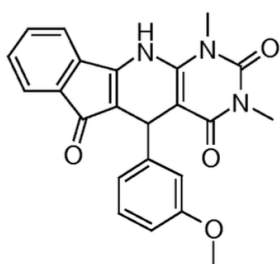
15 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan, independientemente uno del otro, H -OH; -OR⁸ -CN; un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado saturado o insaturado; R⁸ siendo un alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o siendo un fenilo,

- R y R' representan un metilo,

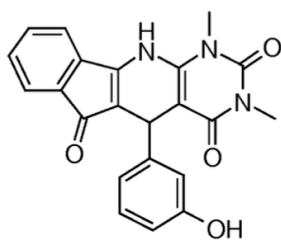
o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

20

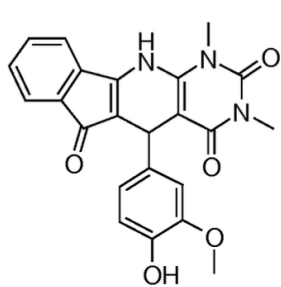
5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto es elegido de:



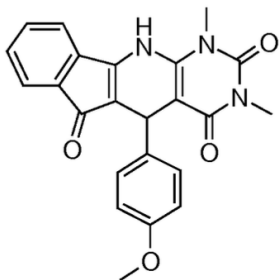
(1);



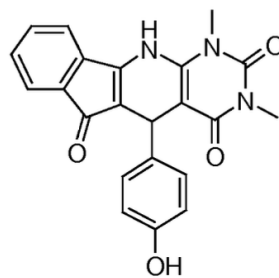
(2);



(3);

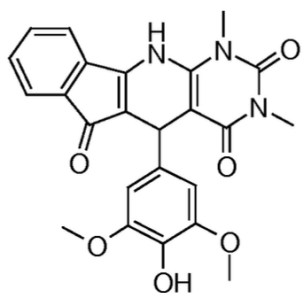


(4);

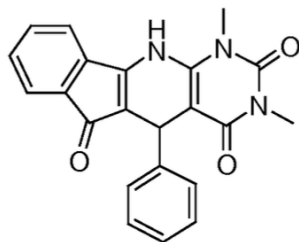


(5);

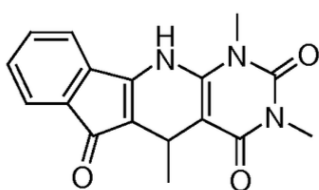
25



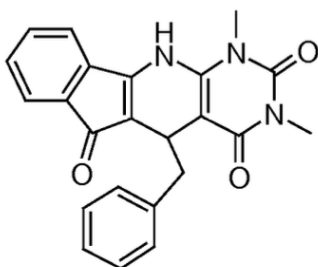
(6);



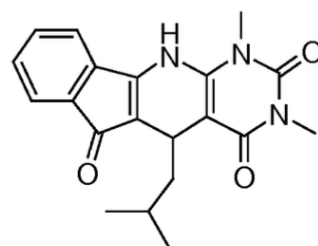
(7);



(8);

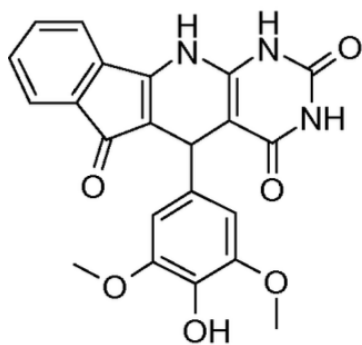


(9);



(10);

o



(11);

5 o una sal aceptable fisiológicamente.

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

10 7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, donde la alteración estética es elegida de imperfecciones de piel provocadas por hiperseborrea, y/o una alteración del cuero cabelludo.

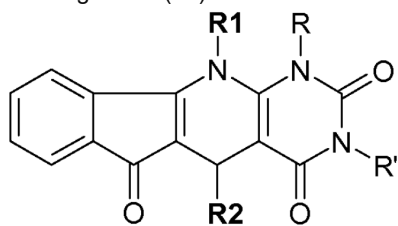
15 8. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, donde la alteración estética se elige a partir de un grano de piel grueso, piel brillante, piel con poros dilatados u orificios foliculares, piel con poros u orificios foliculares rellenos de espículas cornificadas o de comedones, discromía, rojez, piel áspera con, cuando proceda, placas de piel seca, o piel con un cutis dañado.

20 9. Uso según la reivindicación precedente, donde la degradación del cutis de la piel se elige a partir de un cutis ceroso o enfermizo, amarillento, no uniforme, pálido.

10. Compuesto tal y como se define según una de reivindicaciones 1 a 6, en una cantidad eficaz en una composición farmacéutica o dermatológica, para prevenir y/o tratar una alteración patológica de la piel grasa o piel propensa a ser grasa elegida de dermatitis seborreica, acné y prurito seborreico.

25 11. Proceso cosmético para el tratamiento y/o la prevención de piel grasa o piel propensa a ser grasa y/o una alteración estética de la piel asociada, en un individuo en necesidad del mismo, que comprende al menos una etapa de la administración, a dicho individuo, de al menos una cantidad eficaz de al menos un compuesto tal y como se define según una de las reivindicaciones 1 a 5.

12. Compuesto representado por la fórmula general (IIa):

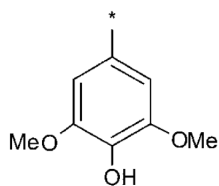


IIa

(IIa)

donde:

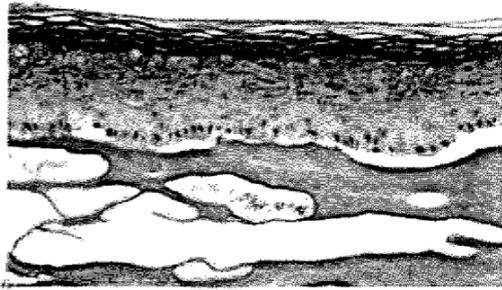
- R¹ representa H, y
- 5 - R² representa un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, saturado; un bencilo; o



- R y R' representan un metilo, o una sal derivada aceptable fisiológicamente.

10 13. Composición cosmética o dermatológica que comprende, en un medio aceptable fisiológicamente, una cantidad eficaz de al menos un compuesto representado por la fórmula general (IIa) tal y como se define en la reivindicación 12.

15



DMSO



Compuesto (3)

FIGURA 1

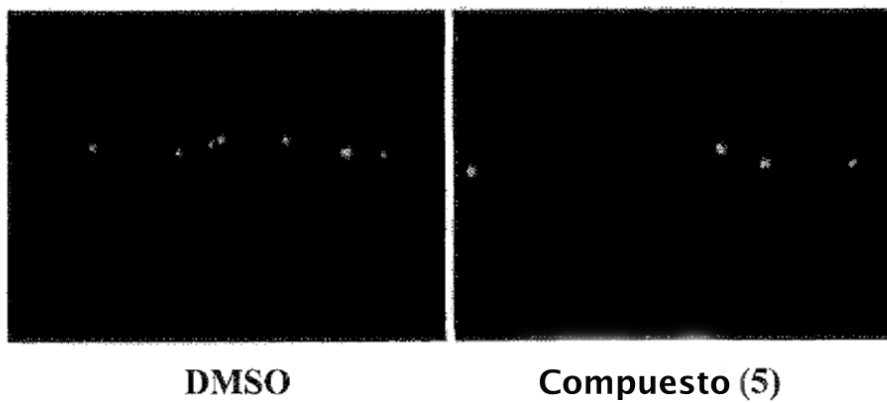


FIGURA 2

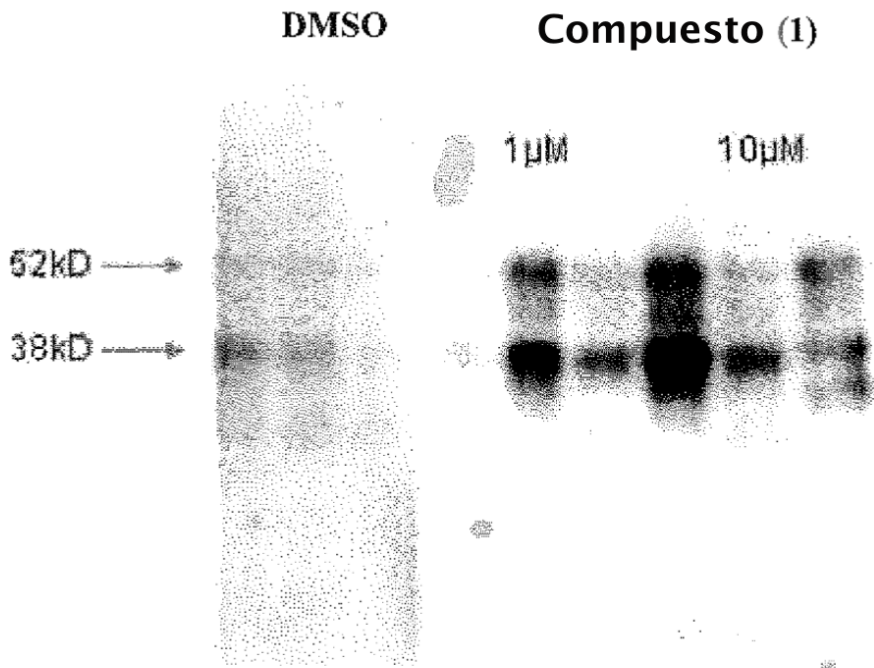


FIGURA 3