

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 508**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

C07H 17/04 (2006.01)

A61K 31/7028 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2007 PCT/EP2007/053364**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2007 WO07116015**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2007 E 07727832 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2010510**

54 Título: **Uso de un compuesto de C-glucósido derivado de lactosa como agente para activar y regular la inmunidad cutánea**

30 Prioridad:

07.04.2006 FR 0651268
04.05.2006 US 797387 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2017

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR

72 Inventor/es:

PINEAU, NATHALIE y
DALKO, MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 637 508 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

Uso de un compuesto de C-glucósido derivado de lactosa como agente para activar y regular la inmunidad cutánea

5 La presente invención se refiere a novedosos compuestos de C-glucósido derivados de lactosa y a su uso como agentes para estimular el sistema inmunitario de la piel y/o como inmunorreguladores, y para preparar una composición que contiene un medio cosmético o farmacéuticamente aceptable, previsto en particular para prevenir y/o limitar la aparición de desequilibrios inmunitarios cutáneos, en particular relacionados con tensiones medioambientales.

10 Los trastornos inmunitarios cutáneos son fenómenos fisiológicos normales que aparecen con la edad. Pueden, sin embargo, ser acelerados por infecciones con microorganismos (virus y bacterias), estrés, envejecimiento cronológico, rayos ultravioleta, condiciones de vida "urbana", etc.

15 El sistema inmunitario comprende un conjunto de células especializadas que se someten a múltiples mecanismos de control que garantizan su renovación, su activación y su diferenciación, y son esenciales para un nivel normal de inmunocompetencia. La función del sistema inmunitario es discriminar propio de no propio con el fin de eliminar agentes patógenos y tumores espontáneos. Cualquier agotamiento celular, cualquier regulación inmunitaria incorrecta o cualquier deficiencia funcional es responsable de promover la aparición de manifestaciones que oscilan de molestia a trastornos patológicos caracterizados por la perturbación de los mecanismos de reconocimiento de propios con respecto a no propios, y una mayor sensibilidad con respecto a ataques microbianos y procesos neoplásicos.

20 La piel es un órgano que es altamente importante para el organismo y es reconocido como uno de los principales elementos activos del sistema de defensa inmunitaria. Tres tipos de células epidérmicas participan en este sistema: queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. Estas células, que se encuentran únicamente en la piel, desempeñan una función esencial en la respuesta inmunitaria, y en particular en la presentación de antígenos.

25 La piel normal constituye una barrera y es capaz de defenderse a sí misma contra ataques externos, en particular ataques químicos y mecánicos; a este respecto, se producen en ella un cierto número de reacciones de defensa contra factores medioambientales (clima, rayos ultravioleta, tabaco, contaminantes, etc.) y/o xenobióticos (tales como, por ejemplo, ciertos medicamentos).

30 Diversos factores, tales como contaminantes atmosféricos, detergentes, alérgenos, radiación UV, etc., afectan negativamente, en virtud de su acción sobre la piel, una variedad de respuestas inmunitarias, tanto localmente en el sitio de exposición como por vía sistémica, en sitios distantes. Esta forma de inmunosupresión está en particular relacionada con la inducción de linfocitos T supresores específicos de antígeno. La alteración de la respuesta retardada es particularmente importante, ya que reacciones inmunitarias generadas por linfocitos T son responsables de la protección contra muchas patologías infecciosas crónicas.

35 También existen patologías que se basan no en una insuficiencia de células inmunitarias, sino en un desequilibrio inmunitario; este es el caso, en particular, de enfermedades atópicas y enfermedades autoinmunitarias que presentan, respectivamente, un exceso de linfocitos Th-2 y un exceso de linfocitos Th-1.

40 La prevalencia de enfermedades atópicas (acompañadas de una excesiva presencia de linfocitos tipo Th-2, tales como dermatitis atópica, alergias gastrointestinales, rinitis alérgica y conjuntivitis, asma) y de enfermedades autoinmunitarias (acompañadas de una excesiva presencia de linfocitos tipo Th-1, tales como psoriasis, vitíligo, esclerodermia difusa, lupus eritematoso, ciertas formas de alopecia, artritis reumatoide, diabetes de tipo I) ha aumentado gradualmente durante las últimas décadas en las sociedades occidentales.

45 La explicación que parece ser la más plausible con respecto al aumento en las afecciones relacionadas con Th-2 es la hipótesis relacionada con la higiene que sugiere que el rápido aumento en eccemas atópicos está relacionado con la actual limpieza de los entornos y con la disminución en la exposición a microorganismos al principio de la vida (Holt PG, en Nestlé Nutrition Workshop series Pediatric Program, Isolauri E et al ed, Allergic diseases and the environment, Karger AG, Basilea, vol 53 pp 53-68, 2004).

Durante la reacción alérgica, que puede explicarse por una reorientación de las reacciones inmunitarias de tipo Th-1 hacia respuestas de tipo Th-2, la interacción entre el hospedador normal y el alérgeno está alterada. La reacción alérgica va entonces acompañada por un desequilibrio en la respuesta inmunitaria, que puede entonces ser inducida por las bacterias residentes (Martinez FD, Respir Res: 2:129-132, 2001).

50 Estas afecciones atópicas son reacciones inflamatorias crónicas y frecuentemente sistémicas de origen complejo (factores genéticos y medioambientales). En estas patologías, las respuestas de linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th-2) a antígenos "inofensivos" (alérgenos) del entorno desempeñan una función determinante en desencadenar afecciones alérgicas (Romagnani S, Curr Opin Immunol 6:838-846, 1994). Las células Th-2 explican la intervención conjunta, en el proceso inflamatorio alérgico, de linfocitos B que producen inmunoglobulinas E (mediante la producción de interleucinas IL-4 y IL-13) y de mastocitos (mediante la producción de IL-5).

Además, también es importante enfatizar que, aunque actualmente hay un aumento en las patologías alérgicas relacionadas con células de tipo Th-2, al mismo tiempo, se observa un aumento en las patologías relacionadas con células Th-1 (enfermedades autoinmunitarias, tales como diabetes de tipo I, psoriasis o vitiligo) en países desarrollados.

5 Las células de tipo Th-1 desempeñan una función importante en el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad retardada (DHR); así, en ciertas enfermedades autoinmunitarias crónicas tales como artritis reumatoide y tiroiditis, las lesiones de la piel observadas son de tipo DHR, y los linfocitos T CD4 dentro de dichas lesiones son principalmente del tipo Th-1. Se han obtenido resultados idénticos durante el transcurso de enfermedades infecciosas debido a micobacterias (tuberculosis, lepra), durante el transcurso de la enfermedad de Lyme y durante
10 el transcurso de la psoriasis.

El vitiligo es un trastorno de despigmentación adquirida de la piel que afecta al 1 % de la población mundial, independientemente del color de la piel. El vitiligo es una enfermedad de la piel en la que los melanocitos (MC) son eliminados de la capa basal de la epidermis en las lesiones. Esta desaparición de melanocitos conduce a una pigmentación deficiente. En las lesiones de vitiligo, los melanocitos son destruidos por linfocitos T reactivos a MC. La
15 despigmentación empieza frecuentemente durante la adolescencia.

Por ejemplo, después de una infección, la radiación UV o un ataque químico/mecánico, los melanocitos están dañados. En condiciones de control inmunitario normal, estas alteraciones están controladas por el sistema inmunitario que destruye las células modificadas. En el caso de vitiligo, estas alteraciones no son correctamente tratadas y constituyen una fuente de autoanticuerpos que contribuirán a establecer la patología autoinmunitaria.

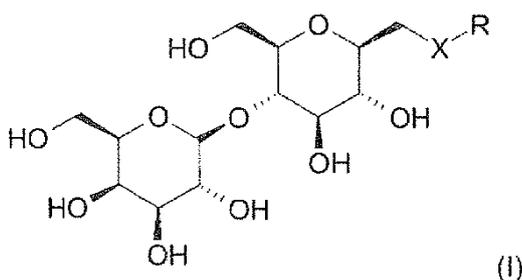
20 Así, parece que una terapia que haría posible reorientar la respuesta inmunitaria "alérgica" de Th-2 o "autoinmunitaria" de Th-1 hacia un equilibrio fisiológico conduciría a productos cuya administración tópica podría inducir una regulación de los fenómenos inmunitarios locales.

El solicitante ha demostrado ahora que los compuestos de C-glucósido de fórmula general (I) son capaces tanto de estimular el sistema inmunitario de la piel como también de rectificar un desequilibrio inmunitario entre poblaciones de linfocitos Th-1 y Th-2, y son capaces de causar trastornos atópicos o autoinmunitarios.
25

Se sabe que ciertos azúcares tales como aldosas, cetosas, desoxiosas o derivados de monosacáridos estimulan las defensas inmunitarias (documento EP 0 818 201).

También existen moléculas de O-glucósido o C-glucósido que modulan el sistema inmunitario, tales como compuestos de C-glicolípido (documento WO 2003/105769), fucopéptidos y derivados de amido-desoxigalactosa
30 (documentos US 5.962.660 y WO 96/29339). La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación que se encuentre fuera del alcance de dichas reivindicaciones está solo prevista para fines ilustrativos.

Según un primer objeto de la misma, la presente divulgación se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (I):



35 en la que:

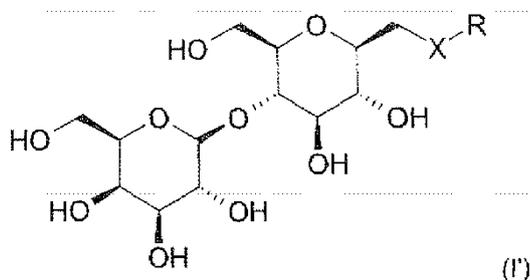
- X representa un grupo elegido de: $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{NR}_1\text{R}_2)-$, $-\text{CHR}'-$ y $-\text{C}(=\text{CHR}'')$;
- R representa una cadena de alquilo, perfluoroalquilo o hidrofluoroalquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada, o un anillo de cicloalquilo, cicloperfluoroalquilo o ciclohidrofluoroalquilo, que contiene de 1 a 14 átomos de carbono, o un radical fenilo, siendo posible que dicha cadena, dicho anillo o dicho radical estén
40 opcionalmente interrumpidos con uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y silicio, y opcionalmente sustituidos con al menos un radical elegido de $-\text{OR}'_1-$, $-\text{SR}''_1-$, $-\text{NR}'''_1\text{R}'_2-$, $-\text{COOR}''_2-$, $-\text{CONHR}'''_2-$, $-\text{CN}$, halógeno, perfluoroalquilo y hidrofluoroalquilo, y/o al menos un radical cicloalquilo, arilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido;
- R', R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, tienen la misma definición que R, y también pueden
45 representar un radical hidrógeno o hidroxilo;

- R" tiene la misma definición que aquella dada para R, y también puede representar un radical hidroxilo;
 - R'₂ y R"₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical elegido de un radical hidroxilo y un radical alquilo, perfluoroalquilo y/o hidrofluoroalquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 14 átomos de carbono;
- 5
- R'₁, R"₁, R'₂ y R"₁, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical elegido de un radical alquilo, perfluoroalquilo y/o hidrofluoroalquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 14 átomos de carbono;

con las siguientes restricciones:

- R1 y R2 no puede ser simultáneamente un radical hidroxilo;
- 10
- R'2 y R"₁ no puede ser simultáneamente un radical hidroxilo;
 - si X es -CO-, entonces R no puede ser un radical fenilo.

Según un segundo objeto, la presente divulgación se refiere al uso de compuestos de fórmula general (I') que engloban la fórmula general (I):



15 en la que

- X representa un grupo elegido de: -CO-, -CH(NR₁R₂)-, -CHR'- y -C(=CHR')-;
 - R representa una cadena de alquilo, perfluoroalquilo o hidrofluoroalquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada, o un anillo de cicloalquilo, cicloperfluoroalquilo o ciclohidrofluoroalquilo, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, o un radical fenilo, siendo posible que dicha cadena, dicho anillo o dicho radical estén opcionalmente interrumpidos con uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, azufre, nitrógeno y silicio, y opcionalmente sustituidos con al menos un radical elegido de -OR'₁-, -SR"₁-, -NR"₁R'₂-, -COOR"₂-, -CONHR"₂-, -CN, halógeno, perfluoroalquilo y hidrofluoroalquilo, y/o al menos un radical cicloalquilo, arilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido;
- 20
- R', R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, tienen la misma definición que R, y también pueden representar un hidrógeno y un radical hidroxilo;
- 25
- R'₂ y R"₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical elegido de un radical hidroxilo y un radical alquilo, perfluoroalquilo y/o hidrofluoroalquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono;
 - R'₁, R"₁, R'₂ y R"₁, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, o un radical elegido de un radical alquilo, perfluoroalquilo y/o hidrofluoroalquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono;
- 30

con las siguientes restricciones:

- R1 y R2 no pueden ser simultáneamente un radical hidroxilo;
 - R'2 y R"₁ no pueden ser simultáneamente un radical hidroxilo;
- 35 para combatir la debilidad de las defensas naturales de la piel que aparece durante el envejecimiento cronológico o fotoinducido y/o reforzar las defensas naturales de la piel.

Se dará preferencia a los compuestos de fórmulas generales (I) y (I') como se han definido anteriormente, tal que:

- R represente una cadena de alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada, o un anillo de cicloalquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un radical fenilo, siendo posible que dicha cadena, dicho anillo o dicho radical estén opcionalmente sustituidos con al menos un radical elegido de -OR'₁-, -NR"₁R'₂-, -COOR"₂ y CONHR"₂;
- 40

- R'_2 y R''_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representen un átomo de hidrógeno, o un radical elegido de un radical hidroxilo y un radical alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R'_1 , R''_1 , R'_2 y R''_1 , que pueden ser idénticos o diferentes, representen un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono.

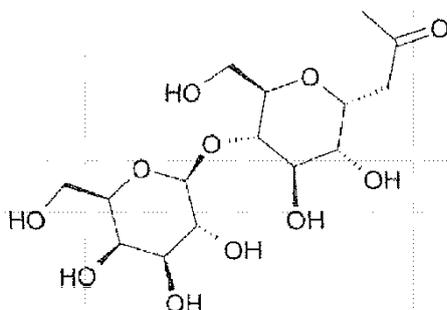
Más particularmente, se da preferencia adicional a los compuestos de fórmulas generales (I) y (I'), tal que:

- X represente un grupo elegido de: -CO-, -CH(NR₁R₂)- y -CHR';
- R represente una cadena de alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada, o un anillo de cicloalquilo, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un radical fenilo.

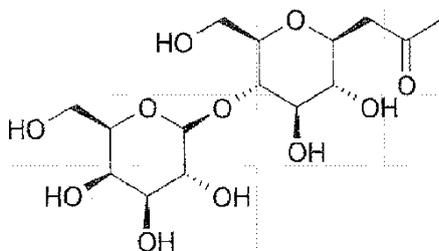
10 Los compuestos de C-glucósido que pueden usarse según la invención representan una subfamilia de los derivados de C-glucósido descritos en el documento EP 1 345 919; pueden prepararse según el proceso descrito en dicho documento.

Entre los derivados de C-glucósido de fórmula (I) y/o (I') usados según la invención, los siguientes son lo más particularmente preferidos:

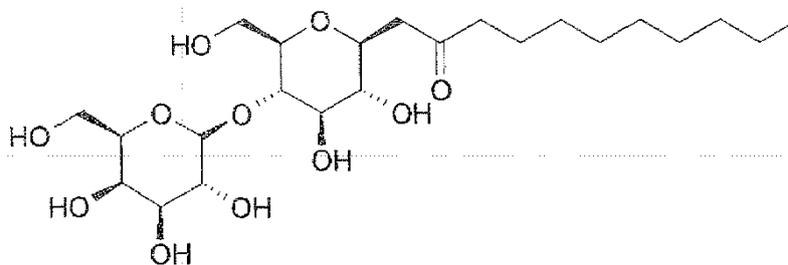
15 Compuesto 1. 1-(C- α -D-Lactopiranosil)propan-2-ona (no es parte de la invención);



Compuesto 2. 1-(C- β -D-Lactopiranosil)propan-2-ona;

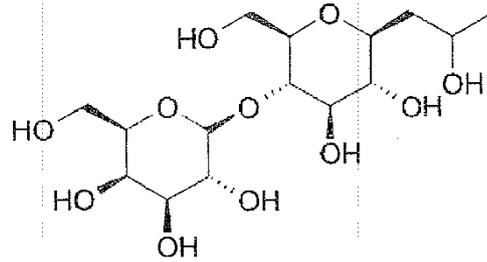


Compuesto 3. 1-(C- β -D-Lactopiranosil)undecan-2-ona; (no es parte de la invención)

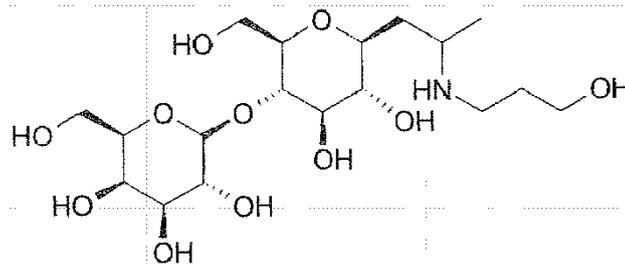


20

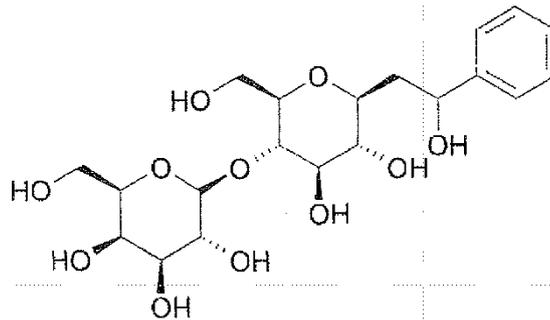
Compuesto 4. 1-(C-β-D-Lactopiranosil)-2-hidroxi-propano;



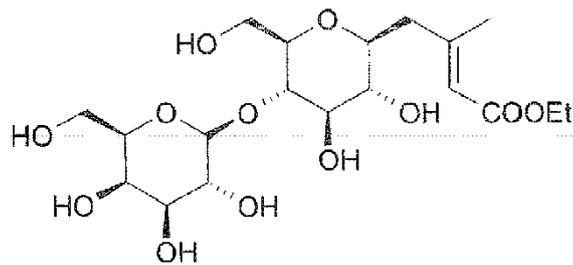
Compuesto 5. 1-[2-(3-Hidroxi-propilamino)propil]-C-β-D-lactopiranosil;



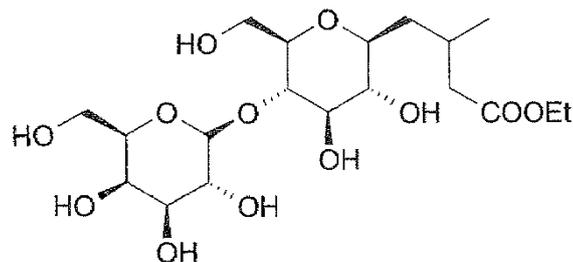
5 Compuesto 6. Fenil-2-(C-β-D-lactopiranosil)-1-hidroxi-etano;



Compuesto 7. Éster etílico de ácido 3-metil-4-(C-β-D-lactopiranosil)-2-butenico;



Compuesto 8. Éster etílico de ácido 3-metil-4-(β-D-lactopiranosil)butírico.



10

Más particularmente, el uso de los C-glicósidos de fórmulas generales (I) y (I') según la invención es adecuado para preparar la piel contra la exposición al sol.

Así, el uso según la invención hace posible prevenir y/o limitar los efectos perjudiciales de la exposición a rayos UV.

Los C-glucósidos de fórmulas generales (I) y (I') también pueden usarse para mantener un equilibrio entre poblaciones de linfocitos Th-1 y Th-2 y/o para corregir un desequilibrio inmunitario relacionado con un exceso de linfocitos de tipo Th-1 o linfocitos de tipo Th-2.

5 Estos compuestos según la invención pueden, por tanto, ser ventajosamente usados para combatir manifestaciones no deseables de tipo atópico, en particular para tratar piel reactiva (caracterizada por ronchas rojas, sensaciones dolorosas, hinchazón), para prevenir y/o disminuir el picor, o incluso combatir afecciones autoinmunitarias tales como un desequilibrio de la pigmentación de la piel y/o del pelo, en particular pelo que se vuelve blanco o gris prematuramente.

10 Según otro de sus objetos, la presente invención se refiere al uso de compuestos de C-glucósido de fórmulas generales (I) y (I'), para preparar una composición, que comprende un medio fisiológicamente aceptable, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias cutáneas o trastornos atópicos cutáneos.

Más particularmente, los trastornos atópicos cutáneos se eligen de reacciones alérgicas cutáneas, dermatitis atópica y eccema atópico, y las enfermedades autoinmunitarias cutáneas se eligen de hipersensibilidad de contacto retardada, psoriasis, vitíligo, esclerodermia difusa, lupus eritematoso o ciertas formas de alopecia.

15 El término "agente inmunoestimulante" pretende significar un compuesto cuya administración a un organismo produce la proliferación de las células inmunitarias de dicho organismo, por ejemplo los linfocitos.

El término "agente inmunorregulador" pretende significar un agente capaz de mantener y/o restablecer un equilibrio inmunitario cutáneo entre poblaciones de células de tipo Th-1 y de tipo Th-2, o incluso de corregir una presencia excesiva de células de tipo Th-1 o de tipo Th-2.

20 Un desequilibrio inmunitario puede demostrarse en particular en virtud del aumento, en un organismo, de una o más citocinas características de un tipo de linfocito.

En realidad, además de su clasificación según la estructura de su receptor T, los linfocitos de, tipo Th-1 y de tipo Th-2 se han clasificado según su protocolo de citocinas.

25 Las citocinas características de linfocitos de tipo 1 (Th-1) son IL-2, IFN- γ y TNF- β . Las citocinas de linfocitos de tipo 2 (Th-2) son IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13.

Más generalmente, los compuestos de C-glucósido de fórmulas generales (I) y (I') pueden usarse como un medicamento inmunoestimulante en seres humanos o en animales.

30 Para este tipo de uso, las composiciones que comprenden los compuestos de C-glucósido de fórmulas generales (I) y/o (I') pueden administrarse, por ejemplo, por vía parenteral (por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía percutánea), por vía oral, por vía nasal, por vía conjuntiva, por vía rectal o por vía perlingual.

También pueden usarse por aplicación local, por ejemplo por medio de comprimidos disgregantes por vía oral, en particular en inmunoterapia no específica de enfermedades de la cavidad bucal.

35 El medicamento de la invención puede administrarse a modo de profilaxis, en los diversos casos anteriores, y en particular para la prevención de infecciones recurrentes de la esfera del oído, la nariz y la garganta (ENT), y para la prevención de riesgos de infección en pacientes crónicamente enfermos.

40 El medicamento de la invención se administra en particular como un tratamiento inmunoestimulante, en la ENT o campo broncopulmonar (rinofaringitis, laringitis, sinusitis, anginas, otitis, bronquitis, etc.), o en el campo dermatológico, en el caso de infecciones bacterianas, fúngicas o virales. Preferentemente, el compuesto de C-glucósido de fórmulas generales (I) y (I') según la invención se formulará en una composición cosmética o farmacéutica prevista para ser aplicada por vía tópica a la piel, el cuero cabelludo o las membranas mucosas.

Las composiciones usadas según la invención pueden estar en cualquiera de las formas adecuadas para las aplicaciones previstas, en particular administración tópica, en los campos cosmético y dermatológico.

45 La composición según la invención contiene un medio fisiológicamente aceptable y uno o más compuestos según la invención en una cantidad eficaz para estimular la inmunidad de la piel o para re-equilibrar el equilibrio entre linfocitos Th-1 y Th-2, por ejemplo en una cantidad que oscila del 0,01 % al 30 % en peso, y preferentemente del 0,1 % al 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

El término "medio fisiológicamente aceptable" se entiende que significa un medio compatible con la piel y, opcionalmente, con las membranas mucosas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el pelo.

50 La composición según la invención puede estar en la forma en particular de una disolución acuosa o una dispersión del tipo loción o suero, emulsiones con una consistencia líquida o semi-líquida, del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o viceversa (W/O), o suspensiones o emulsiones que son de

consistencia blanda, del tipo gel acuoso o anhidro o crema, o incluso microcápsulas o micropartículas, o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

5 Esta composición puede ser más o menos fluida y puede tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, una pomada, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma. Puede aplicarse opcionalmente a la piel en forma de un aerosol. También puede estar en forma de un sólido, por ejemplo en forma de una barra. Puede usarse como un producto de cuidado, como un producto de limpieza, como un producto de maquillaje o alternativamente como un champú o acondicionador.

10 La composición según la invención puede estar prevista para una aplicación cosmética o farmacéutica, particularmente dermatológica. La composición según la invención está preferentemente prevista para una aplicación cosmética.

También es, por tanto, un objeto de la invención un proceso de tratamiento cosmético para la piel o para el cuero cabelludo, que comprende la administración tópica a la piel o al cuero cabelludo de la composición descrita anteriormente.

15 Dadas las propiedades inmunoestimulantes y de equilibrio de los compuestos según la invención, este proceso está, en particular, previsto para reforzar las defensas naturales de la piel y para mejorar el equilibrio inmunitario cutáneo.

Los compuestos de C-glucósido según la invención se combinarán ventajosamente con agentes activos para el pelo, elegidos de:

- agentes antiseborreicos, tales como ciertos aminoácidos que contienen azufre, ácido 13-cis-retinoico o acetato de ciproterona;
- 20 - agentes para combatir los estados escamosos del cuero cabelludo (caspa), tales como piritona de cinc, disulfuro de selenio, climbazol, ácido undecilénico, ketoconazol, piroctoneolamina (octopirox) o ciclopiroctona (ciclopirox);
- agentes activos para estimular el renacimiento del pelo y/o promover el ralentizamiento de la pérdida de pelo; puede hacerse mención más particularmente, en una manera no limitante, de:
 - 25 * ésteres de ácido nicotínico, que incluyen en particular nicotinato de tocoferilo, nicotinato de bencilo y nicotinatos de alquilo C₁-C₆, por ejemplo nicotinato de metilo o nicotinato de hexilo;
 - * derivados de pirimidina, tales como 3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina o "Minoxidil" descrito en las patentes US 4.139.619 y US 4.596.812; Aminexil o 3-óxido de 2,4-diaminopirimidina descrito en el documento WO 96/09048;
 - 30 * agentes que son tanto inhibidores de la lipoxigenasa como inductores de la ciclooxigenasa, o agentes inductores de la ciclooxigenasa que promueven el renacimiento del pelo, tales como aquellos descritos por el solicitante en la solicitud de patente europea EP 0 648 488;
 - antibióticos tales como macrólidos, piranósidos y tetraciclinas, y en particular eritromicina;
 - cinarizina, nimodipina y nifedipina;
 - 35 - hormonas, tales como estriol o similares, o tirosina y sales de la misma;
 - agentes antiandrogénicos, tales como oxendolona, espironolactona, dietilestilbestrol y flutamida;
 - cromakalim y nicrorandil.

Ejemplo 1 - Demostración de la actividad inmunoestimulante de los derivados de C-glucósido de la invención

40 Se prueba la actividad inmunoestimulante del siguiente modo: se cultivan células de sangre periférica humana en presencia de un medio de cultivo de tipo RPMI complementado con L-glutamina (2 mM), penicilina/estreptomicina (50 µg/50 UI/ml) y suero de ternero fetal (10 %). Los derivados de C-glucósido se añaden a diversas concentraciones (10 a 0,05 mM), como es fito-hemaglutinina (PHA a 5 *G/ml), un positivo control para la proliferación de linfocitos. Después de 3 días de cultivo, la proliferación se revela por marcado de BrdU.

45

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Agente activo	% de estimulación con respecto al control					
Concentraciones (mM) 	10	5	1	0,5	0,1	0,05
Compuesto 2: 1-(C-β-D-Lacto-piranosil)propan-2-ona	214	169	108	82	110	100

El derivado probado presenta una fuerte capacidad para la proliferación de linfocitos humanos.

5 El Compuesto 2 tiene una tendencia a estimular la proliferación de linfocitos humanos a todas las concentraciones probadas, este compuesto tiene, por tanto, una actividad inmunoestimulante.

Ejemplo 2 - Formulación

Loción facial para piel hiperreactiva

Compuesto 4	0,50
Gluconato de magnesio	3,00
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,0
Agente conservante	0,30
Agua	c.s.p. 100 %

REIVINDICACIONES

1. Compuestos elegidos de
 - Compuesto 2: 1-(C-β-D-Lactopiranosil)propan-2-ona;
 - Compuesto 4: 1-(C-β-D-Lactopiranosil)-2-hidroxiopropano;
 - 5 Compuesto 5. 1-[2-(3-Hidroxiopropilamino)propil]-C-β-D-lactopiranosil;
 - Compuesto 6. Fenil-2-(C-β-D-lactopiranosil)-1-hidroxi-etano;
 - Compuesto 7. Éster etílico de ácido 3-metil-4-(C-β-D-lactopiranosil)-2-butenoico;
 - Compuesto 8. Éster etílico de ácido 3-metil-4-(β-D-lactopiranosil)butírico.
- 10 2. Composición cosmética o dermatológica prevista para ser aplicada por vía tópica, que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1.
3. Composición según la reivindicación 2 que también comprende al menos un agente para el pelo.
4. Compuestos según la reivindicación 1 para el uso de combatir la debilidad de las defensas naturales de la piel que aparece durante el envejecimiento cronológico o fotoinducido y/o reforzar las defensas naturales de la piel.
- 15 5. Compuestos según la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 4, para preparar la piel contra la exposición al sol y/o prevenir y/o limitar los efectos perjudiciales de los rayos UV.
6. Compuestos según la reivindicación 1 para el uso de las reivindicaciones 4 o 5, para tratar piel reactiva y/o prevenir y/o disminuir el picor.
- 20 7. Compuestos según la reivindicación 1 para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, para prevenir y/o tratar trastornos autoinmunitarios asociados a un desequilibrio en la pigmentación de la piel y/o del pelo.
8. Compuestos según la reivindicación 1 para el uso o la reivindicación 7 para la prevención y/o el tratamiento de pelo que se vuelve blanco o gris prematuramente.
9. Compuestos según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 4 a 8, caracterizados por que los compuestos según la reivindicación 1 se combinan con al menos un agente activo para el pelo.
- 25 10. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición, que comprende un medio fisiológicamente aceptable, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias cutáneas o trastornos atópicos cutáneos.
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado por que los trastornos atópicos cutáneos se eligen de reacciones alérgicas cutáneas, dermatitis atópica y eccema atópico.
- 30 12. Uso según las reivindicaciones 10 a 11, caracterizado por que las enfermedades autoinmunitarias cutáneas se eligen de hipersensibilidad de contacto retardada, psoriasis, vitiligo, esclerodermia difusa, lupus eritematoso o ciertas formas de alopecia.
13. Uso según las reivindicaciones 10-12, caracterizado por que dicha composición pretende aplicarse por vía tópica a la piel, las membranas mucosas o al cuero cabelludo.