

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 042**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/365** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2003** **E 03290081 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017** **EP 1333021**

54 Título: **Composiciones que comprenden unos derivados del ácido jasmónico, y utilización de estos derivados para favorecer la descamación**

30 Prioridad:

**04.02.2002 FR 0201279**

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

**28.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOULLE, CHRISTOPHE;  
DALKO, MARIA;  
LEVEQUE, JEAN-LUC y  
SIMONETTI, LUCIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 648 042 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**

Composiciones que comprenden unos derivados del ácido jasmónico, y utilización de estos derivados para favorecer la descamación

5 La presente invención se refiere a la utilización de compuestos según la reivindicación 1 para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y/o luchar contra el envejecimiento de la piel.

10 La descamación es un fenómeno natural relacionado con el hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, está en constante regeneración. La epidermis está constituida de varios asientos de células, de los cuales el más profundo es el asiento basal constituido de células indiferenciadas. A lo largo del tiempo, estas células se diferenciarán y migrarán hacia la superficie de la epidermis constituyendo los diferentes asientos de ésta, hasta formar en la superficie de la epidermis los corneocitos, que son unas células muertas que se eliminan por descamación. Esta pérdida en superficie está compensada por la migración de células del asiento basal hacia la superficie de la epidermis. Se trata de la renovación perpetua de piel. Una eliminación forzada de la capa cornea acelera la renovación y permite luchar contra el envejecimiento.

20 Al mismo tiempo, estas células prosiguen su diferenciación cuyo último estado es el corneocito. Se trata en realidad de células muertas que constituyen la última capa de la epidermis, es decir la capa más externa también denominada estrato córneo.

25 El envejecimiento cutáneo, que resulta de factores intrínsecos o extrínsecos, se traduce por la aparición de arrugas y pequeñas arrugas, por el amarilleamiento de la piel, que desarrolla un aspecto apergaminado acompañado de la aparición de manchas pigmentarias, por la desorganización de las fibras de elastina y de colágeno, que conlleva una pérdida de elasticidad, de flexibilidad y de firmeza o por la aparición de telangiectasia.

30 Algunos de estos síntomas del envejecimiento están más particularmente relacionados con el envejecimiento intrínseco o fisiológico, es decir con el envejecimiento "normal" relacionado con la edad, o cronobiológico, mientras que otros son más específicos del envejecimiento extrínseco, es decir del envejecimiento provocado de manera general por el entorno; se trata más particularmente del fotoenvejecimiento debido a la exposición al sol, a la luz o a cualquier otra radiación.

La invención se interesa por el envejecimiento intrínseco o fisiológico.

35 Los cambios de la piel debidos al envejecimiento intrínseco son la consecuencia de una senescencia genéticamente programada en la que intervienen unos factores endógenos. Este envejecimiento intrínseco provoca en particular una disminución de la renovación de las células de la piel, lo que se traduce esencialmente por la aparición de alteraciones clínicas tales como la reducción del tejido adiposo subcutáneo y la aparición de finas arrugas o pequeñas arrugas, y por unos cambios histopatológicos tales como un aumento del número y del grosor de las fibras elásticas, una pérdida de fibras verticales de la membrana del tejido elástico, y la presencia de grandes fibroblastos irregulares en las células de este tejido elástico.

45 Por el contrario, el envejecimiento extrínseco conlleva unas alteraciones clínicas tales como arrugas gruesas y la formación de una piel flácida y curtida, y unos cambios histopatológicos tales como una acumulación excesiva de materia elástica en la dermis superior y una degeneración de las fibras de colágeno. Se conocen por la técnica anterior diversos agentes destinados a luchar contra el envejecimiento cutáneo.

50 Así, la patente US-A-4603146 describe el uso de ácido retinoico y de sus derivados en composiciones cosméticas para luchar contra el envejecimiento cutáneo.

Por otro lado, numerosas patentes y publicaciones (véase por ejemplo la solicitud EP-A-413528) así como numerosas composiciones cosméticas del comercio muestran el uso de los  $\alpha$ -hidroxiácidos como el ácido láctico, el ácido glicólico o también el ácido cítrico para tratar el envejecimiento cutáneo.

55 Se conocen finalmente los  $\beta$ -hidroxiácidos y más especialmente el ácido salicílico, así como sus derivados, por sus propiedades descamantes (véanse los documentos WO-A-93/10756 y US-A-4 767 750).

60 Todos estos compuestos tienen una acción contra el envejecimiento de la piel favoreciendo la descamación, es decir la eliminación de las células muertas situadas en la superficie de la capa córnea de la epidermis. Esta propiedad "descamante" se denominada también, muchas veces equivocadamente, propiedad queratolítica.

Sin embargo, los compuestos de la técnica anterior presentan también unos efectos secundarios, que consisten en picores, tirantezas, sensaciones de calor y rojeces desagradables para el usuario.

65 La solicitud JP-A-2001-207188 describe una composición de perfume que contiene dihidrojasmonato para suprimir la actividad de la peroxidasa y así mejorar la calidad de la piel.

La solicitud WO 96/00206 describe la utilización del ácido 3-hidroxi 2-pentil ciclopentanoacético como producto intermedio de síntesis para la preparación del ácido cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacético.

5 Se constata por lo tanto que subsiste la necesidad de agentes antienvjecimiento que tengan una acción al menos tan eficaz como la de los compuestos de la técnica anterior, pero que no presente sus inconvenientes.

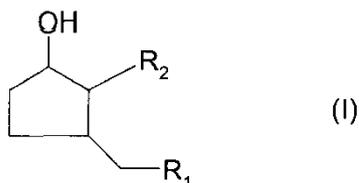
La invención tiene como objetivo paliar estos inconvenientes de la técnica anterior y proponer nuevos compuestos susceptibles de favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica, cuyo uso no provoque picores, tirantezas, sensaciones de calor o rojeces desagradables para el usuario.

Otro objeto es la utilización cosmética de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para favorecer la descamación de la piel, estimular la renovación epidérmica, luchar contra los síntomas del envejecimiento cutáneo, mejorar el brillo de la tez y/o alisar la piel de la cara.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de tratamiento cosmético para favorecer la descamación de la piel, estimular la renovación epidérmica, luchar contra los síntomas del envejecimiento cutáneo, mejorar el brillo de la tez y/o alisar la piel de la cara, caracterizado por que se aplica sobre la piel una composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define a continuación.

Se ha constatado que los compuestos utilizados según la invención presentan una buena solubilidad en agua, lo que puede facilitar su utilización.

Los compuestos según la invención responden a la fórmula (I) siguiente:



en la que:

30 - R<sub>1</sub> es un radical -COOH

- R<sub>2</sub> es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene 1 a 18 átomos de carbono;

35 y sus sales correspondientes.

Preferentemente, el radical R<sub>2</sub> es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y en particular de 1 a 8 átomos de carbono.

40 Más particularmente, R<sub>2</sub> representa un radical hidrocarbonado lineal, saturado o que comprende una insaturación, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y en particular un radical -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>.

Las sales de los compuestos utilizables según la invención se seleccionan en particular entre las sales de metal alcalino o alcalinotérreos, o también entre las sales de zinc, de magnesio o de estroncio, de una amina orgánica o las sales de amonio cuaternarias.

Las sales de los compuestos conformes a la invención se seleccionan en particular entre las sales de un ácido mineral u orgánico, en particular los clorhidratos, bromhidratos o citratos.

50 Entre los compuestos susceptibles de ser empleados en el ámbito de la invención, se pueden citar:

- el ácido 3-hidroxi-2-[(Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético,

- el ácido 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético.

55 La cantidad de compuesto de fórmula (I) utilizable según la invención depende por supuesto del efecto buscado y debe estar en una cantidad eficaz para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y por lo tanto luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco y/o extrínseco.

60 A título de ejemplo, la cantidad de compuesto de fórmula (I) utilizable según la invención puede ir por ejemplo del

0,01 al 20% y preferentemente del 0,5 al 10%, y en particular del 1 al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

5 La composición que comprende los compuestos según la invención, solos o en mezcla, puede comprender, por otro lado, un medio fisiológicamente aceptable, es decir un medio compatible con todas las materias queratínicas tales como la piel, el cuero cabelludo, las uñas, las mucosas, los ojos y el cabello, o cualquier otra zona cutánea del cuerpo. Esta composición puede ser una composición cosmética o farmacéutica y puede por lo tanto comprender un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

10 El medio fisiológicamente aceptable puede comprender agua, disolventes orgánicos tales como un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en particular el etanol, el isopropanol, el terc-butanol, el n-butanol; un poliol tal como la glicerina; un glicol como el butilenglicol, el isoprenglicol, el propilenglicol, los polietilenglicoles tales como el PEG-8; los éteres de poliol.

15 La composición puede también comprender una fase grasa, que puede comprender unos aceites, unas gomas, unas ceras habitualmente utilizadas en el campo de aplicación considerado. Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites vegetales (fracción líquida de manteca de karité, aceite de girasol), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de purcelina), los aceites o ceras siliconadas (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropoliéteres), las ceras de abejas, de carnauba o parafina. Se puede añadir a estos aceites unos alcoholes grasos y unos ácidos grasos (ácido esteárico).

20 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5% al 80% en peso, y preferentemente del 5% al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el campo cosmético. El emulsionante y el coemulsionante están presentes en la composición en una proporción que va del 0,3% al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición. La emulsión puede contener, además, unas vesículas lipídicas.

30 Cuando la composición es una solución o un gel oleoso, la fase grasa puede representar más del 90% del peso total de la composición.

35 La composición puede también contener unos adyuvantes habituales en el campo considerado, tales como los tensioactivos, los emulsionantes, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los absorbentes de olor y las materias colorantes, los activos cosméticos o farmacéuticos. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el campo cosmético, y por ejemplo del 0,01% al 10% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en la esférulas lipídicas.

40 Como tensioactivos susceptibles de ser utilizados, se puede citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol vendida bajo la denominación de TefoseR 63 por la compañía Gattefosse.

45 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y la sílice hidrófoba, etilcelulosa, polietileno.

50 Entre los activos hidrófilos, se pueden citar las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiaácidos.

55 Como activos lipófilos, se puede citar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.

La composición puede asociar al menos un compuesto de fórmula (I) con otros agentes activos, tales como:

60 - los agentes que mejoran el recrecimiento y/o la disminución de la caída del cabello, como por ejemplo los ésteres de ácido nicotínico, entre ellos en particular el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como los nicotinatos de metilo o de hexilo, los derivados de pirimidina, como el 2,4-diamino 6-piperidinopirimidina 3-óxido o "Minoxidil", los agentes que favorecen el recrecimiento del cabello, como los descritos por la solicitante en la solicitud de patente europea publicada bajo el número 0648488;

65 - los agentes que modulan la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea, tales como el ácido retinoico y sus isómeros, el retinol y sus ésteres, la vitamina D y sus derivados, los estrógenos tales como el

ostradiol, el ácido kójico o la hidroquinona;

- los antibacterianos tales como el fosfato de clindamicina, la eritromicina o los antibióticos de la clase de las tetraciclinas;

5

- los antiparasitarios, en particular el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoides;

- los antifúngicos, en particular los compuestos que pertenecen a la clase de los imidazoles tales como el econazol, el ketoconazol o el miconazol o sus sales, los compuestos poliénicos, tales como la anfotericina B, los compuestos de la familia de las alilaminas, tales como la terbinafina, o también el octopirox;

10

- los agentes antivirales tales como el Aciclovir;

- los agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como la hidrocortisona, el valerato de betametasona o el propionato de clobetasol, o los agentes antiinflamatorios no esteroideos, como por ejemplo el ibuprofeno y sus sales, el diclofenaco y sus sales, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno o el ácido glicirrónico;

15

- los agentes anestésicos tales como el clorhidrato de lidocaína y sus derivados;

20

- los agentes antipruriginosos como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina;

- los agentes queratolíticos tales como los ácidos  $\alpha$ - y  $\beta$ -hidroxicarboxílicos o  $\beta$ -cetocarboxílicos, sus sales, amidas o ésteres y más particularmente los hidroxiácidos tales como el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido salicílico, el ácido cítrico y de manera general los ácidos de frutas, y el ácido n-octanoil-5-salicílico;

25

- los agentes anti-radicales libres, tales como el  $\alpha$ -tocoferol o sus ésteres, los superóxidos dismutasas, algunos quelantes de metales o el ácido ascórbico y sus ésteres;

30

- los anti-seborreicos tales como la progesterona;

- los anticapas como el octopirox o la piritiona de zinc;

- los antiacnéicos como el ácido retinoico o el peróxido de benzoílo;

35

- los extractos de origen vegetal, marino o bacteriano.

La composición puede presentarse en todas las formas galénicas considerables.

En particular, la composición puede tener la forma de solución acuosa, alcohólica, hidroalcohólica u oleosa; de dispersión de tipo loción o suero; de emulsión agua en aceite, aceite en agua o múltiple; de suspensión; de microcápsulas o micropartículas; de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico; de loción acuosa, oleosa o en forma de suero; de cápsulas, de granulados, de jarabes, de comprimidos; de espuma, de preparación sólida; de composición para aerosol que comprende también un agente propulsor bajo presión.

40

La composición puede presentarse en forma de una composición para cuidados capilares, en particular un champú, una loción de marcado, una loción de tratamiento, una crema o un gel de peinado, una composición de tinte, en particular por oxidación, unas lociones reestructurantes para el cabello, una composición de permanente (en particular una composición para la primera fase de una permanente), una loción o un gel anticaída, un champú antiparasitario.

50

Puede también presentarse en forma de una composición de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado facial, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo cremas de día, crema de noche, crema desmaquilladora, composición de protección solar, leches corporales de protección o de cuidado, leches para después del sol, loción, gel o espuma para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza, composición de bronceado artificial); una composición de maquillaje del cuerpo o de la cara tal como una base de maquillaje; una composición para el baño; una composición desodorizante que comprende por ejemplo un agente bactericida; una composición para después del afeitado; una composición depilatoria; una composición contra las picaduras de insectos; una composición antidolor; una composición para tratar algunas enfermedades de la piel como el eczema, la rosácea, la psoriasis, los líquenes, los pruritos severos.

55

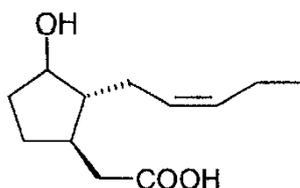
60

La composición encuentra una aplicación muy particular como composición cosmética destinada al cuidado de la piel del cuerpo, de la cara y/o del cuero cabelludo, en particular para favorecer la descamación de la piel, estimular la renovación epidérmica, luchar contra los síntomas del envejecimiento cutáneo, mejorar el brillo de la tez y/o alisar la piel de la cara.

65

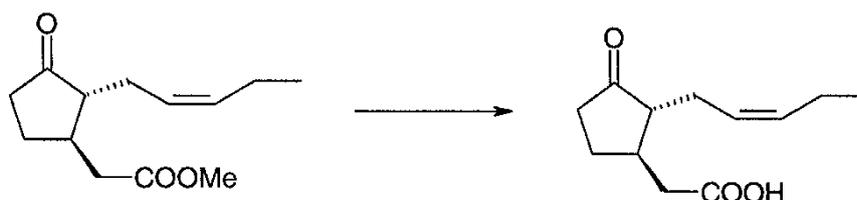
La invención se ilustra más en detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético (+/-) de fórmula:



5

1/ etapa 1: síntesis del ácido jasmónico (+/-) o ácido (1R,2R) 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético (+/-)



10 En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 15 g (66,9 mmoles) de (+/-) jasmonato de metilo en 150 ml de acetona. Se añaden lentamente 10 ml de solución acuosa de sosa (5,35 g, 133,7 mmoles). Se agita la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces la acetona al vacío y después se lava la fase acuosa residual mediante acetato de etilo (2 x 30 ml). Se acidifica la fase acuosa mediante ácido clorhídrico hasta pH=2, después se extrae por diclorometano (3 x 30 ml).

15

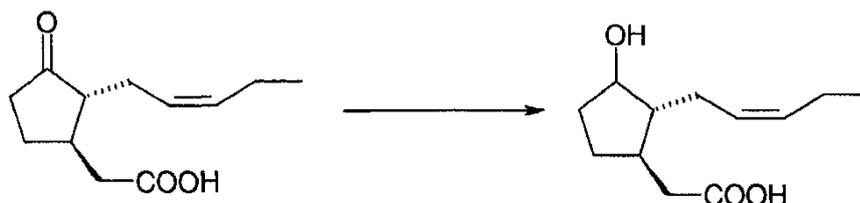
Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite marrón claro obtenido se seca al vacío.

20 Se obtienen 13,6 g de ácido jasmónico (+/-) es decir un rendimiento del 97%.

El espectro RMN  $^1\text{H}$  y el espectro de masa (ionización negativa) son conformes a la estructura esperada.

25

2/ etapa 2: síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético (+/-)



30

En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 1 g (4,8 mmoles) de ácido jasmónico (+/-) en 15 ml de etanol absoluto. Se añaden 430 mg (11,4 mmoles) de borohidruro de sodio  $\text{NaBH}_4$ . Se agita la mezcla durante 4 horas a  $50^\circ\text{C}$ . Una vez terminada la reacción, se añaden lentamente 5 ml de agua. Se filtra el precipitado formado. El filtrado se acidifica mediante ácido clorhídrico hasta pH=5 después se extrae mediante acetato de etilo (3 x 30 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol). El aceite incoloro obtenido se seca al vacío.

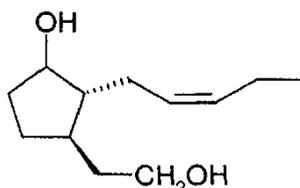
35

Se obtienen 400 mg del compuesto buscado, es decir un rendimiento del 40%.

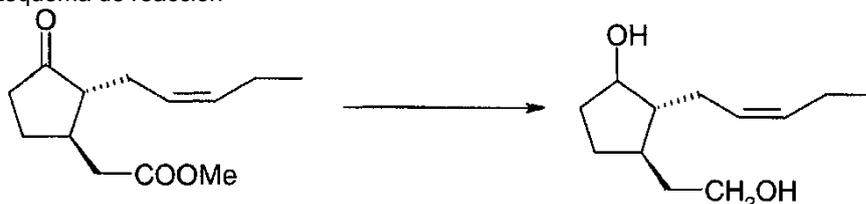
El espectro RMN  $^1\text{H}$  es conforme a la estructura esperada.

40

Ejemplo 2: síntesis de (1R,2R) 2-[(2Z)-2-pentenil]-3-hidroxi-ciclopentanoetanol (+/-) de fórmula:



Esquema de reacción

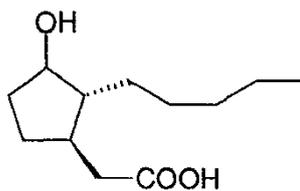


- 5 En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 1 g (4,5 mmoles) de (+/-) jasmonato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 430 mg (11,3 mmoles) de hidruro mixto de litio y de aluminio  $\text{LiAlH}_4$ . Se agita la mezcla durante 4 horas a  $50^\circ\text{C}$ . Una vez terminada la reacción, se añaden lentamente 5 ml de agua. Se filtra el precipitado formado y se acidifica el filtrado mediante ácido clorhídrico hasta  $\text{pH}=5$  y después se extrae mediante acetato de etilo (3 x 30 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol). El aceite incoloro obtenido se seca al vacío.

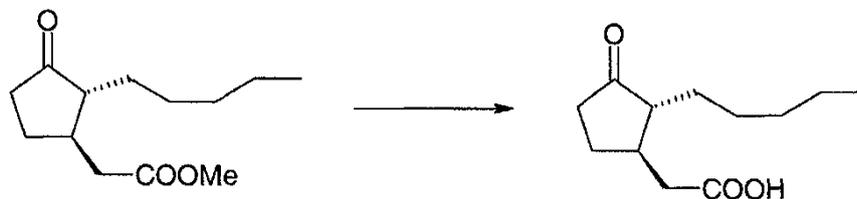
Se obtienen 550 mg del compuesto buscado, es decir un rendimiento del 62%.

- 15 El espectro RMN  $^1\text{H}$  es conforme a la estructura esperada.

Ejemplo 3: Síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentano-acético (+/-) de fórmula:



- 20 1/ etapa 1: síntesis del ácido dihidrojasmonico (+/-) o ácido (1R,2R) 3-oxo-2-pentil-ciclopentanoacético (+/-) de fórmula:

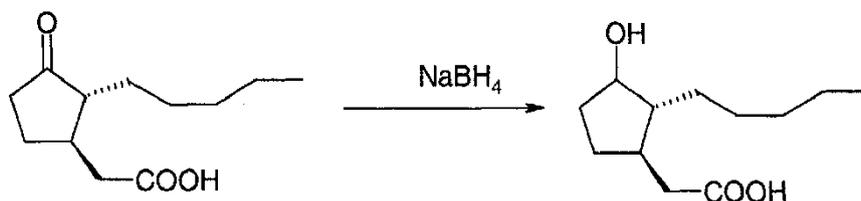


- 25 En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 5 g (23,6 mmoles) de (+/-) dihidrojasmonato de metilo en 50 ml de acetona. Se añaden lentamente 10 ml de solución acuosa de sosa (1,76 g, 44 mmoles). Se agita la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Se destila entonces la acetona al vacío y después se lava la fase acuosa residual mediante acetato de etilo (2 x 20 ml). Se acidifica la fase acuosa mediante ácido clorhídrico hasta  $\text{pH}=2$ . Esta fase se extrae entonces mediante diclorometano (2 x 30 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol). El aceite obtenido se seca al vacío.

- 35 Se obtienen 1,7 g del compuesto buscado, es decir un rendimiento del 36%.

El espectro RMN  $^1\text{H}$  es conforme a la estructura esperada.

- 40 2/ etapa 2: síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentano-acético (+/-)



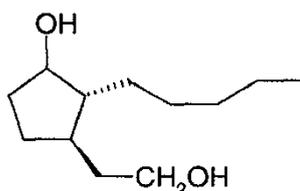
Se prepara este compuesto de manera similar a la descrita en la etapa 2 del ejemplo 1, haciendo reaccionar ácido dihidroasmónico con borohidruro de sodio NaBH<sub>4</sub>, en etanol, durante 4 horas a 50°C.

5 Se obtiene el compuesto buscado con un rendimiento del 45%.

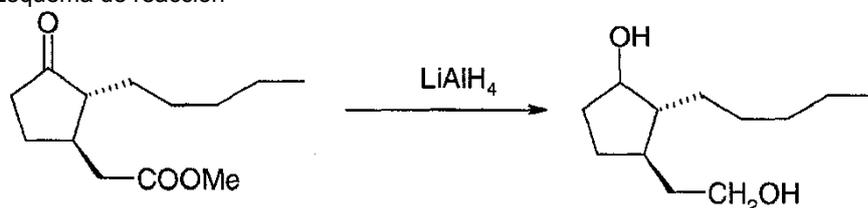
El espectro RMN <sup>1</sup>H es conforme a la estructura esperada.

Ejemplo 4: síntesis del (1R,2R) 2-pentil-3-hidroxi-ciclopentanoetanol (+/-) de fórmula:

10



Esquema de reacción



15

Se prepara este compuesto de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, haciendo reaccionar dihidrojasmonato de metilo en tetrahidrofurano con hidruro mixto de litio y de aluminio, durante 4 horas a 50°C.

Se obtiene el compuesto buscado con un rendimiento del 68%.

20

El espectro RMN <sup>1</sup>H es conforme a la estructura esperada.

Ejemplo 5: ensayos de actividad

25 Se estudia el poder queratolítico de varios compuestos según la invención. Este ensayo consiste en un recuento de corneocitos liberados después de la incubación de los lotes de estrato córneo aislado en presencia de los compuestos ensayados.

30 Se utiliza un estrato córneo aislado por tripsina/calor a partir de plastias de cirugía. Se utilizan varias muestras de estrato córneo diferentes. Se cortan unos discos de 4 mm de diámetro mediante sacabocados y se disponen en el fondo de una caja de 96 pocillos.

Ensayo 1

35 Se prepara una solución al 1% en peso de compuesto del ejemplo 3 en un tampón PBS suplementado con Triton X100 al 0,1%. El pH de la solución se reajusta a 7,4.

40 Se añaden en cada pocillo 50 microlitros de solución a ensayar o de solución control (tampón PBS suplementado con Triton X100 al 0,1%). Se deja incubar a 37°C bajo agitación durante 24 horas.

Se extraen entonces 10 microlitros de solución, que se disponen en célula de Mallassez. Los corneocitos liberados se cuentan bajo microscopio.

45 Se obtienen los resultados siguientes, expresados en número de corneocitos liberados por microlitro, haciendo un promedio de tres ensayos. Los fragmentos de corneocitos no se cuentan.

|                            | Muestra 1 * | Muestra 2 * | Muestra 3 * | Media   |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Ejemplo 3                  | 28 ± 9      | 56 ± 7      | 101 ± 11    | 61 ± 33 |
| Control                    | 4 ± 4       | 8 ± 3       | 17 ± 8      | 9 ± 8   |
| * media sobre tres ensayos |             |             |             |         |

El número de corneocitos liberados después de la incubación del estrato córneo aislado con el compuesto según la invención es muy superior al número liberado en presencia del tampón solo.

Ensayo 2

5 Se prepara una solución al 1% en peso de compuesto del ejemplo 1 o de ácido jasmónico (comparativo) en un tampón PBS suplementado con Triton X100 al 0,1%. El pH de las soluciones se reajusta a 7,4.

Se añaden en cada pocillo 50 microlitros de solución a ensayar o de solución control (tampón PBS suplementado con Triton X100 al 0,1%). Se deja incubar a 37°C bajo agitación durante 24 horas.

10 Se extraen entonces 10 microlitros de solución, que se dispone en célula de Mallassez. Los corneocitos liberados se cuentan bajo microscopio.

Se obtienen los resultados siguientes, expresados en número de corneocitos liberados por microlitro, haciendo un promedio de tres ensayos. Los fragmentos de corneocitos no se cuentan.

15

|                 | Media (3 ensayos por muestra, 3 muestras diferentes) |
|-----------------|--|
| Ejemplo 1       | 26 ± 7   |
| Ácido jasmónico | 15 ± 5   |
| Control         | 9 ± 3  |

Los resultados indican que el compuesto del ejemplo 1 permite una mejor liberación de corneocitos que el ácido jasmónico con respecto al control.

20 Ensayo 3

Se prepara una solución al 2% en peso de compuesto del ejemplo 3, o de ácido 2-hidroxi-4-octanoil-benzoico (comparativo), en una solución acuosa que comprende un 50% en peso de polietilenglicol (PEG 8) y un 30% en peso de etanol.

25 Se añaden en cada pocillo 50 microlitros de solución a ensayar o de solución control. Se deja incubar a 37°C bajo agitación durante 24 horas.

30 Se extraen entonces 10 microlitros de solución, que se disponen en célula de Mallassez. Los corneocitos liberados se cuentan bajo microscopio.

Se obtienen los resultados siguientes, expresados en número de corneocitos liberados por microlitro, haciendo un promedio de tres ensayos. Los fragmentos de corneocitos no se cuentan.

35

|                                     | Muestra 1 * | Muestra 2 * | Media   |
|-------------------------------------|-------------|-------------|---------|
| Ejemplo 3                           | 2 ± 3       | 3 ± 1       | 2,5 ± 2 |
| Ácido 2-hidroxi-4-octanoil-benzoico | 3 ± 3       | 4 ± 3       | 3,5 ± 3 |
| Control                             | 1 ± 1       | 1 ± 1       | 1 ± 1   |

\* media sobre tres ensayos

Ejemplo 6

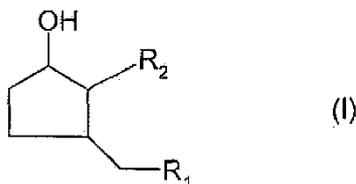
Se prepara una emulsión que comprende (% en peso):

40

|   |          |
|---|----------|
| - compuesto del ejemplo 1   | 1%       |
| - isoestearato de propilenglicol                                  | 13%      |
| - polietilenglicol (8 OE)   | 5%       |
| - propilenglicol  | 3%       |
| - pentilenglicol  | 3%       |
| - estearato de glicerilo y estearato de polietilenglicol (100 OE) | 5%       |
| - mono-estearato de sorbitán oxietileno (20 OE)                   | 0,5%     |
| - alcohol cetílico oxietileno (20 OE) oxipropileno (5 OP)         | 1%       |
| - gelificante   | 0,5%     |
| - benzoatos de alquilo de C <sub>12-15</sub>                      | 4%       |
| - etanol  | 3%       |
| - hidróxido de sodio  | 0,12%    |
| - conservantes  | cs       |
| - agua  | csp 100% |

## REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética de al menos un compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

- 10 - R<sub>1</sub> es un radical -COOH  
 - R<sub>2</sub> es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 18 átomos de carbono;

15 y sus sales correspondientes

para favorecer la descamación de la piel, estimular la renovación epidérmica, luchar contra los síntomas del envejecimiento cutáneo, mejorar el brillo de la tez y/o alisar la piel de la cara.

20 2. Utilización según la reivindicación anterior, en la que el radical R<sub>2</sub> es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y en particular de 1 a 8 átomos de carbono.

25 3. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el radical R<sub>2</sub> representa un radical hidrocarbonado lineal, saturado o que comprende una insaturación, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y en particular un radical -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>.

4. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- 30 - el ácido 3-hidroxi-2-[(Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético,  
 - el ácido 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético.

35 5. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (I) es el ácido 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético.

6. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal del compuesto de fórmula (I) se selecciona entre las sales de metal alcalino o alcalinotérreo, las sales de zinc, de magnesio o de estroncio, las sales de una amina orgánica o las sales de amonio cuaternarias.

40 7. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal del compuesto de fórmula (I) se selecciona entre las sales de metal alcalino.

45 8. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico para favorecer la descamación de la piel, estimular la renovación epidérmica, luchar contra los síntomas del envejecimiento cutáneo, mejorar el brillo de la tez y/o alisar la piel de la cara, caracterizado por que se aplica sobre la piel una composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define según una de las reivindicaciones 1 a 7.

50 9. Procedimiento de tratamiento cosmético según la reivindicación anterior, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) está presente en la composición en una cantidad que va del 0,01 al 20%, preferentemente del 0,5 al 10%, y en particular del 1 a 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.