

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 167**

51 Int. Cl.:

**C07J 63/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

**A61K 8/63** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/US2014/019285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14134404**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14757246 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2961480**

54 Título: **Ésteres alquílicos de glicirretinimidil hidroxiprolina y derivados protegidos de los mismos**

30 Prioridad:

**01.03.2013 US 201361771372 P**

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

**10.01.2018**

73 Titular/es:

**REVLON CONSUMER PRODUCTS  
CORPORATION (100.0%)  
1 New York Plaza  
New York, NY 10004, US**

72 Inventor/es:

**CAI, HARRY;  
HOSSEINPOUR, DARIUSH y  
MEYERS, ALAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 649 167 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

Ésteres alquílicos de glicirretinimidil hidroxiprolina y derivados protegidos de los mismos

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de ésteres alquílicos de glicirretinimidil hidroxiprolina, a un método para preparar los compuestos, a composiciones cosméticas que contienen los compuestos y a métodos para usarlos para promover la producción de colágeno en la piel humana. Los compuestos y las composiciones cosméticas que contienen dichos compuestos proporcionan diversas propiedades ventajosas para la piel humana (que incluyen cabello, uñas y labios). Los compuestos y composiciones pueden tener, entre otras, propiedades hidratantes y/o suavizantes y serían útiles para tratar y/o aliviar piel seca de leve a moderada. Los compuestos y composiciones también pueden tener propiedades de inducción de producción de colágeno y aclaramiento de la piel. Los compuestos y la composición también pueden tener un beneficio de corrección y perfeccionamiento para la piel sensible.

## Antecedentes relacionados

Para la mayoría, si no todos, tener una hermosa piel es muy importante. Sin embargo, existen desafíos para lograr y mantener una piel hermosa. Uno de los muchos desafíos es la exposición al entorno, por ejemplo, la radiación solar, la sequedad del aire, la exposición química (natural y/o artificial) que causa daños, etc. Otro desafío es el envejecimiento. Tanto la exposición al entorno como al envejecimiento pueden causar que la piel se seque, se vuelva sensible, arrugada o tenga líneas y pierda su elasticidad; también pueden causar oscurecimiento/decoloración de la piel y la degradación de las fibras de colágeno en la misma.

La piel seca generalmente se caracteriza por agrietamiento o descamación de la piel de las manos, los pies, el cuello, la cara u otras partes del cuerpo. La piel seca puede ser el resultado de un trastorno hereditario conocido como ictiosis, que es una forma severa de piel seca. La forma más común de piel seca es una forma leve a moderada de piel seca que surge debido a la exposición a condiciones ambientales de baja humedad en las temporadas de otoño e invierno de las zonas de clima templado. Estas condiciones ambientales dan lugar, en las áreas de la piel expuestas a ellas, a una pérdida de humedad de dichas áreas de la piel, dando como resultado la formación de fisuras, rajadas, grietas o escamas en las áreas afectadas de la piel.

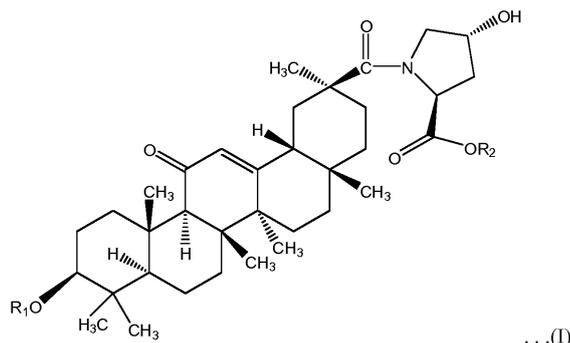
Se han propuesto varios compuestos para usar en el tratamiento o alivio de la piel seca. Estos compuestos generalmente se formulan con otros materiales para su uso tópico en forma de loción, crema o pomada. La patente JP-A-H11 139 951 describe formulaciones que contienen hidroxiprolina y ácido glicirretínico como componentes separados y su uso como humectantes de la piel.

El envejecimiento causa, entre otros, la degradación de las fibras de colágeno en la piel. La degradación da como resultado que la piel esté flácida y carezca de firmeza. El envejecimiento, generalmente en combinación con la exposición al sol, también causa decoloración/oscurecimiento de la piel. Se han realizado intentos para retrasar, o incluso revertir, los efectos del envejecimiento al retrasar la degradación y/o aumentar la producción de colágeno; o aclarando u oscureciendo la decoloración de la piel.

Existe la necesidad de un compuesto que pueda tratar y/o aliviar la piel seca, el eccema y restaurar las propiedades de la barrera cutánea. También existe la necesidad de un compuesto que pueda retrasar y/o prevenir los efectos del envejecimiento. Además, existe la necesidad de una composición cosmética estable que contenga dicho compuesto que proporcione los beneficios asociados con el compuesto.

## 50 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina que tienen la siguiente fórmula (I):

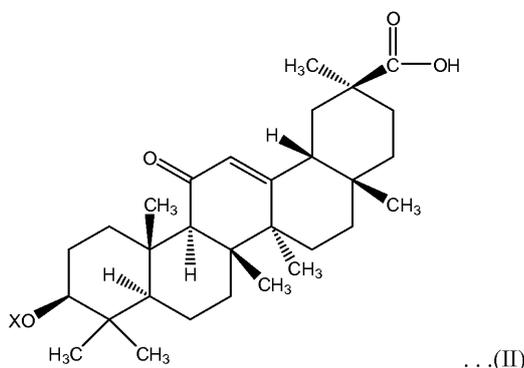


en la que  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y un grupo protector y  $R_2$  es un resto sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C1 a C6, alquenilo C2 a C6, alquinilo C2 a C6, arilo o heteroarilo, y las sales cosméticamente aceptables de los mismos. El grupo protector se puede seleccionar entre aquellos bien conocidos en la técnica para la protección de grupos alcohólicos e incluyen, sin limitación, grupos protectores tales como acetilo, benzoilo, bencilo, beta-metoximetiléter, metoximetiléter, p-metoxibenciléter, metiltiometil éter, pivaloilo, tetrahidropiranal, tritil y silil éter. Un ejemplo de un grupo protector adecuado es un grupo acetilo.

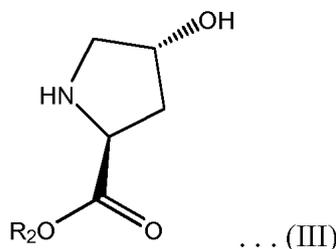
Sustituyentes ejemplares del resto  $R_2$  incluyen, sin limitación, hidroxilo, amino, alcoxi, alquiltio, alquilamino, arilalquilo, alquilarilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alquilsufinilo y alquilsulfonilo. Como se usa en este documento, alquilo es una cadena de hidrocarburo saturado C1-C6 lineal o ramificado; alquenilo es una cadena hidrocarbonada insaturada C2 a C6 lineal o ramificada que tiene un doble enlace simple; alquinilo es una cadena hidrocarbonada insaturada C2 a C6 lineal o ramificada que tiene un triple enlace simple; alcoxi es un grupo que tiene un átomo de oxígeno con un grupo alquilo unido al mismo; arilo es un anillo aromático de 6 carbonos que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes alquilo, hidroxilo o amino; heteroarilo es un anillo de carbono aromático de 6 miembros que tiene como miembros del anillo de uno a tres átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre seleccionados independientemente; heterocicloalquilo es un anillo de carbono saturado de 5 a 6 miembros que tiene como miembros del anillo de uno a tres átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre seleccionados independientemente; y el halógeno se puede seleccionar de un resto Cl, Br o F.

Ejemplos de sales cosméticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales clorhídricas, málicas, lácticas, acéticas y cítricas. Los compuestos de esta invención tienen centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en forma enantiomérica. Los compuestos de esta invención incluyen todos los racematos así como todas las formas enantioméricas.

La presente invención incluye un método para preparar los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de fórmula (I) y las sales cosméticamente aceptables de los mismos. El método para preparar los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido glicirretínico que tiene la fórmula (II)



en la que X es un grupo protector, con un compuesto de hidroxiprolina que tiene la fórmula (III)



en la que  $R_2$  se describe como antes. El grupo protector se puede seleccionar entre aquellos bien conocidos en la técnica como se ha ejemplificado previamente. Un ejemplo de un grupo protector adecuado es un grupo acetilo.

La presente invención también se refiere a una o más composiciones cosméticas que comprenden hasta el 75 % en peso de al menos uno de los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de fórmula (I) o sus sales cosméticamente aceptables. En una realización, los compuestos de éster de glicirretinimidil hidroxiprolina de la invención están presentes en la composición cosmética en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 75 % en peso de la composición cosmética. La composición cosmética también puede contener uno o más vehículos cosméticamente aceptables. Dichos vehículos son bien conocidos.

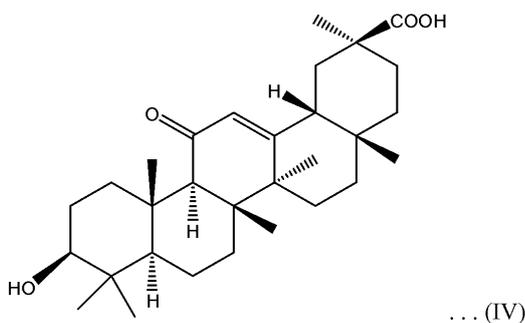
Para los fines de la presente invención, se entiende que el uso del término "composición cosmética" significa una composición adecuada para su aplicación al cuerpo humano. Una composición cosmética normalmente se aplica al cuerpo para embellecer, limpiar, hidratar o tratar la superficie externa del cuerpo, incluyendo la limpieza, coloración, acondicionamiento o protección de la superficie externa de la parte del cuerpo como, por ejemplo, la piel, uñas, labios o cabello. Los ejemplos de composiciones cosméticas en las que se pueden usar los presentes compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina incluyen, sin limitación, cremas hidratantes de la piel, filtros solares, composiciones autobronceadoras, composiciones para el cuidado después del sol, maquillaje, concentrados de proteínas, composiciones antiarrugas o antienvejecimiento, composiciones reafirmantes de la piel, composición aclaradora de la piel, composiciones terapéuticas aplicadas tópicamente, composiciones para el cuidado del cabello, composiciones para la preparación del afeitado, composiciones depilatorias, y limpiadores

La presente invención también se refiere a métodos para promover la producción de colágeno en la piel humana que comprende las etapas de aplicar uno de los compuestos de la presente invención a la piel de una persona, y administrar un promotor de liberación de colágeno a la persona.

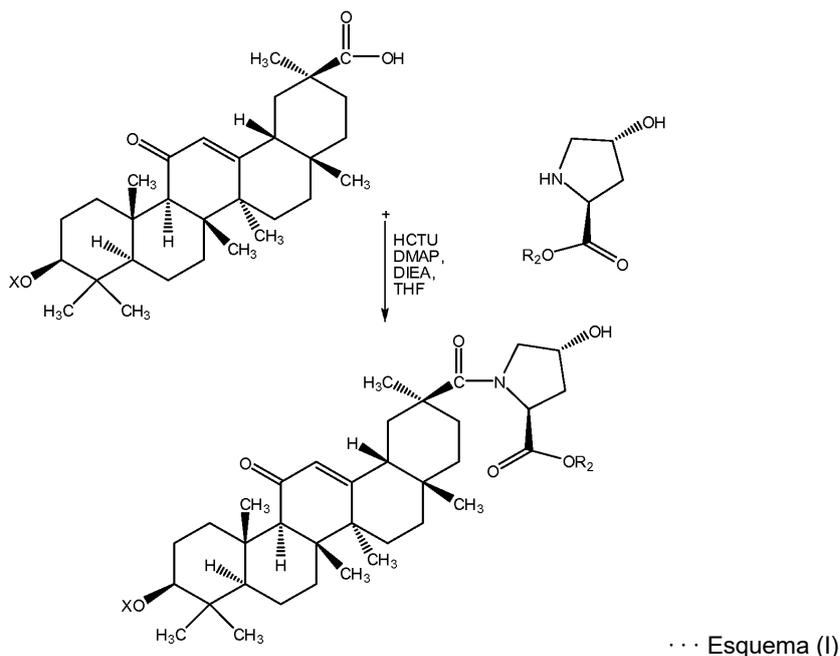
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina que tiene la fórmula (I) y sus sales cosméticamente aceptables.

La presente invención también incluye un método para preparar los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina que tienen la fórmula (I) y sus sales cosméticamente aceptables. El método para preparar los compuestos de la invención comprende proteger el grupo hidroxilo del ácido glicirretínico de fórmula (IV)

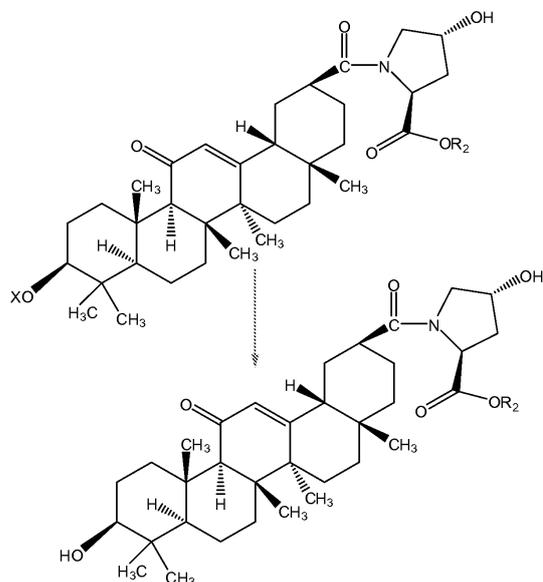


para formar ácido glicirretínico protegido de fórmula (II) y hacer reaccionar el ácido glicirretínico protegido de fórmula (II) con hidroxiprolina de fórmula (III), como se muestra en el esquema (I) siguiente:



en las que X es un grupo protector.

En una realización, el método incluye una etapa de desprotección, como se muestra en el esquema (II) a continuación:



· · · Esquema (II).

- 5
- Cada uno de los productos de reacción para los esquemas (I) y (II) se puede purificar o separar usando procedimientos convencionales. Un ejemplo de un procedimiento de separación y purificación adecuado es añadir el producto de reacción a agua fría, filtrar y recoger el precipitado en un embudo Buchner, y lavar el sólido con agua.
- 10
- En el método para preparar los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la invención, en la reacción se puede usar un reactivo de acoplamiento de péptidos o agente activador. Los agentes de acoplamiento de péptidos son bien conocidos. Ejemplos de agentes de acoplamiento de péptidos incluyen hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio ("HCTU"), dicitclohexilcarbodiimida ("DCC") y diisopropilcarbodiimida ("DIC"), 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT") y 1-hidroxibenzotriazol ("HOAt").
- 15
- En el método para preparar los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la invención, se puede usar un catalizador en la reacción. Ejemplos de catalizadores incluyen 4-dimetilaminopiridina ("DMAP") y 2,6-di-*tert*-butil-4-dimetilaminopiridina ("DBDMAP"). También se puede usar una base en la reacción. Un ejemplo de una base adecuada es N,N-diisopropiletilamina ("DIEA"). En una realización preferida, se usan cantidades equimolares de catalizador, agente de acoplamiento, compuesto de fórmula (II) y compuesto de fórmula (III) y la cantidad molar de base usada es el doble de la cantidad molar del agente de acoplamiento utilizado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico. Los ejemplos de disolventes incluyen tetrahidrofurano ("THF"), piridina, diclorometano y mezclas de los mismos.
- 20
- Los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina sustituidos de la presente invención poseen muchas propiedades ventajosas para la piel y pueden ser útiles para el tratamiento de diversas afecciones de la piel. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de la piel seca o moderada ya que se cree que tienen propiedades humectantes y/o suavizantes de la piel. Por consiguiente, los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina pueden prevenir o curar ventajosamente la aparición de grietas, escamas o fisuras de la piel causadas por la piel seca. Además, el compuesto de ácido glicirretínico sustituido se puede usar para prevenir, curar o mejorar el acné, la psoriasis, la seborrea, la queratosis, la dermatitis del pañal, las quemaduras solares y las quemaduras por el viento.
- 25
- Los compuestos de ésteres alquílicos de glicirretinimidil hidroxiprolina de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento, preventivo o curativo, de arrugas y/o líneas finas, piel marchita, falta de elasticidad y/o tonalidad de la piel, adelgazamiento de la dermis, la degradación de las fibras de colágeno, la piel flácida, adelgazamiento de la piel y la degradación interna de la piel después de la exposición a la radiación ultravioleta.
- 30
- Se cree que los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención también son ventajosos debido a la facilidad de fabricación y manipulación de los mismos.
- 35
- También se cree que los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención no se degradan rápidamente, ni en almacenamiento ni en formulación, dando como resultado una pérdida de actividad y/o un cambio de color, es decir, los compuestos de la presente invención serán estables con una larga vida útil. El compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención también tendrá una mayor
- 40
- 45

penetración y permeabilidad, por lo tanto, es significativamente más absorbido por la piel para mejorar la condición y el aspecto de la misma.

La presente invención también se refiere a métodos para promover la producción de colágeno en la piel humana que comprende las etapas de aplicar uno de los compuestos de la presente invención a la piel de una persona, y administrar un promotor de liberación de colágeno a la persona. El promotor de liberación de colágeno se puede administrar antes, después o simultáneamente con la aplicación del compuesto a la piel de la persona. El promotor de liberación de colágeno ayuda a liberar el colágeno en la matriz extracelular. Los ejemplos de promotores de liberación de colágeno incluyen vitamina C, cobre, manganeso e hidroxiprolina. En una realización preferida, el promotor de liberación de colágeno es vitamina C. En otra realización, el compuesto de la presente invención está en forma de una composición cosmética. En una realización preferida, la composición cosmética contiene tanto el compuesto de la presente invención como el promotor de liberación de colágeno

La presente invención también se dirige a una o más composiciones cosméticas que comprenden hasta el 75 % en peso de al menos uno de los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina que tienen la fórmula (I) o sus sales cosméticamente aceptables. En una realización, el compuesto o compuestos de éster de glicirretinimidil hidroxiprolina de la invención están presentes en la composición cosmética en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 75 % en peso de la composición cosmética.

Las composiciones cosméticas de la presente invención, que incluyen el compuesto de la presente invención, son útiles para una variedad de fines cosméticos debido a las propiedades mencionadas anteriormente con respecto a los compuestos de ésteres alquílicos de glicirretinimidil hidroxiprolina.

Además de los compuestos de la presente invención, las composiciones cosméticas de la presente invención pueden incluir un vehículo. El vehículo para su uso en la formulación de las composiciones cosméticas puede comprender uno o más compuestos que se seleccionan basándose en el uso previsto particular de la composición. El vehículo puede ser de naturaleza inorgánica u orgánica; debe ser no tóxico y no irritante. El vehículo también debe ser compatible con al menos un compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina usado en la composición.

En base al uso previsto, las composiciones pueden ser productos para el cuidado, tratamiento, limpieza y/o protección para la piel facial o corporal; composiciones antiarrugas o antienvjecimiento; composiciones reafirmantes de la piel; composiciones aclaradoras de la piel; composiciones para piel irritada; composiciones de protección solar, composiciones de bronceado artificial (autobronceado) o composiciones para el cuidado después del sol; composiciones para el cuidado del cabello y/o del cuero cabelludo; composiciones de preparación de afeitado; composiciones depilatorias; o productos de maquillaje para la piel de la cara o el cuerpo.

Las composiciones cosméticas de la presente invención también pueden incluir uno o más ingredientes opcionales. Los ejemplos de los ingredientes opcionales incluyen, pero no se limitan a, lubricantes, conservantes, perfumes y colorantes. Los ingredientes opcionales deberían ser químicamente inertes entre sí, y con respecto al compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina.

Las composiciones cosméticas de la presente invención se pueden preparar y usar en forma de loción, crema, pomada, jabón u otras formas empleadas comúnmente en la técnica de la formulación cosmética y para el cuidado de la piel. Las composiciones pueden estar en forma de emulsión.

Por ejemplo, para su uso en el tratamiento de piel seca, la composición cosmética de la presente invención se puede preparar empleando una cantidad efectiva (hasta aproximadamente el 75 % en peso) del compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención en un vehículo cosméticamente aceptable, por ejemplo, una pomada hidrofílica o vaselina. En una realización preferida, se emplea una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20 % en peso del compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina. En una realización más preferida, se emplea una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15 % en peso del compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina. Debe entenderse que se pueden usar cantidades más pequeñas del compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina en la composición cosmética, por ejemplo, cuando el compuesto se usa junto con uno o más humectantes o suavizantes para la piel, o cuando el compuesto se usa en composiciones cosméticas que están diseñadas principalmente para otros tipos de funciones cosméticas. Los ejemplos de otros humectantes o suavizantes de la piel pueden incluir un compuesto de alcoxilquilamida, un compuesto de glicirritato de ceramido y un compuesto de glicirretinato de glicirretileno.

Cuando se usa un vehículo acuoso, la composición cosmética puede comprender de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso de agua. Preferentemente, la composición comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 65 % en peso de agua. Más preferentemente, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso de agua, y aún más preferentemente, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 % en peso de agua. Sin embargo, debe entenderse que el agua en la composición puede eliminarse total o parcialmente mediante el uso de vehículos no acuosos o parcialmente acuosos.

Un ejemplo general no limitante de una composición acuosa de acuerdo con la presente invención es el siguiente:

- 5 de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 7 % en peso de agentes emulsionantes
- de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 15 % en peso de emolientes
- de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 15 % en peso del compuesto de la presente invención
- de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso de lubricantes
- de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 % en peso de conservantes
- de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 % en peso de perfumes
- 10 de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 30 % en peso de colorantes
- agua hasta completar el 100 % en peso.

15 Las listas de vehículos e ingredientes opcionales, que son bien conocidos en la técnica, se describen, por ejemplo, en "Cosmetics: Science and Technology", editado por MS Balsam y E. Sagarin, 2ª Edición, 1972, Wiley Pub. Co.; "The Chemistry and Manufacture of Cosmetics" por M. G. DeNavasse; y "Harry's Cosmeticology," J. B. Wilkinson et al., 7ª Edición, 1982, Chem. Pub. Co.; las descripciones de cada uno de los anteriores se incorporan en este documento como referencia.

20 Los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención se pueden aplicar tópicamente en forma no compuesta a las áreas de la piel a tratar con los mismos. Independientemente de que se usen tal cual, o en una forma compuesta o compositiva, los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención se pueden aplicar tópicamente una o más veces al día en el área de la piel a tratar durante un período de tiempo, por ejemplo, aproximadamente de 7 a 30 días, para lograr el efecto deseado. Más preferentemente, el compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención se puede aplicar aproximadamente 1 a 2 veces por día.

25 Una composición de maquillaje, por ejemplo, puede incorporar el compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención en una pequeña cantidad, generalmente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 1,0 % en peso de la composición. Además, la composición de maquillaje puede comprender de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20 % en peso, de un agente colorante en un vehículo adecuado. Los agentes colorantes adecuados incluyen pigmentos inorgánicos y orgánicos que se pueden usar en formulaciones cosméticas. Ejemplos de estos pigmentos incluyen carmín, oxiclورو de bismuto, óxido de zinc, óxido férrico, óxido ferroso, caolín, violeta ultramar, azul ultramarino, óxido de cromo, hidróxido de cromo, sílice, violeta de manganeso, talco, mica y óxido de titanio. Los ejemplos también incluyen lacas de colorantes orgánicos como laca de calcio FD & C Red No. 7, laca de aluminio FD&C Yellow No. 5, laca de bario FD&C Red No. 9, negro de humo, y FD&C Red No. 30.

40 Como se usa en el presente documento, "en torno a" o "aproximadamente" generalmente significa dentro del 20 por ciento, preferentemente dentro del 10 por ciento, y más preferentemente dentro del 5 por ciento de un valor o intervalo dado.

45 Se pueden llevar a cabo diversos ensayos para comparar formulaciones que contienen el compuesto o compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención con formulaciones sin un compuesto de la invención para mostrar las propiedades ventajosas de los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina. Ejemplos de dichos ensayos se proporcionan a continuación:

Propiedad	Ensayo(s)
Estimulación de la síntesis de colágeno	Cultivo de fibroblastos humanos
Inhibición de la formación de melanina	Tirosinasa de hongos; Cultivo de células de melanoma B16
Efecto antioxidante	Peroxidación lipídica
Inhibición de las metaloproteinasas de la matriz (MMP)	Cultivo de células de fibroblastos
Absorción percutánea	Cinta decapante; Difusión de células de Bronaugh
Hidratación	Medidor de fase dérmica

50 Los ejemplos que se exponen a continuación muestran los métodos para preparar los compuestos de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención y su uso en una composición cosmética. Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos del alcance de la presente invención y no pretenden ser una limitación del alcance de la misma.

Ejemplo 1

55 Se preparó un compuesto de esta invención haciendo reaccionar en primer lugar 2,35 g de ácido glicirretínico con 0,5 ml de anhídrido acético en 0,5 ml de piridina para añadir un grupo protector de acetilo. El producto de ácido

glicirretínico acetilado resultante se separó de la piridina mediante extracción líquido-líquido usando acetato de etilo. La capa superior de acetato de etilo se separó y el producto se secó con sulfato de sodio.

5 A continuación, se mezclaron 5 g de ácido glicirretínico acetilado con 1,8 g de clorhidrato del éster metílico de L-4-trans-hidroxirolina, 4,1 g de HCTU, 1,26 g de DIEA y 1,19 g de DMAP. A la mezcla se le añadieron tres adiciones de 20 ml de THF. Después de 24 horas, el precipitado resultante se filtró. El precipitado se mezcló junto con una solución al 5 % de hidróxido de potasio y el producto resultante se extrajo usando acetato de etilo.

#### Ejemplo 2

10 También se preparó un compuesto de esta invención a mayor escala preparando primero una solución de 300 g de ácido glicirretínico disueltos en 600 ml de piridina y 200 ml de THF. La solución se enfrió a 10 °C usando un baño de hielo. A la solución se le añadieron 234,3 g de anhídrido acético mientras se agitaba la solución. El baño de hielo se retiró y la reacción se desarrolló durante la noche. A continuación se añadió agua, lo que provocó la precipitación del ácido glicirretínico acetilado resultante. El precipitado se secó a continuación en un horno.

15 A continuación, se mezclaron 138 g de ácido glicirretínico acetilado y 900 ml de THF para formar una suspensión. A la suspensión se le añadieron 48,73 g de clorhidrato del éster metílico de L-4-trans-hidroxirolina, 110,03 g de HCTU, 69,57 g de DIEA y 32,88 g de DMAP. Después de 40 horas, el producto de reacción se transfirió gradualmente a un segundo recipiente que contenía agua con hielo bajo agitación para su cristalización. Una vez que se completó la transferencia al segundo recipiente, el segundo recipiente se colocó en un congelador durante aproximadamente 30 minutos para acelerar la cristalización. El precipitado resultante a continuación se filtró y se lavó varias veces con agua. La humedad se eliminó del precipitado mediante vacío y el precipitado a continuación se colocó en un horno para completar el secado. El peso final del producto seco fue de 167,5 g, lo que indica un rendimiento del 97,3 %. La HPLC mostró un único pico principal a 13,16 min, indicando que se había formado un nuevo producto. Los resultados de MS/NMR indicaron que el peso molecular del producto resultante era de 639 g/mol.

#### Ejemplo 3

30 Se prepara una composición cosmética usando el compuesto del Ejemplo 2. La formulación, en % en peso, es la siguiente:

Componente	% en peso
Ciclopentasiloxano	25,52
Hectorita de diesteardimonio	1,00
PEG-9 Polidimetilsiloxietil Dimeticona	2,50
Diisoestearato de Poliglicerilo-3	0,50
Trimetilsiloxisilicato	1,50
Nitruro de boro	1,13
Dióxido de titanio, alúmina, meticona	5,50
Dióxido de titanio, Trietoxicarbilsilano, alúmina, sílice	5,23
Óxidos de hierro, meticona	1,58
50/50 D9126I Cangee	0,94
Óxidos de hierro, meticona	0,12
Mica, Meticona	0,01
Metoxicinnamato de etilhexilo	3,5
Polímero reticulado de dimeticona, dimeticona/PEG-10/15 crosspolymer	4,00
Polímero reticulado de dimeticona, dimeticona	2,00
Feniltrimeticona	1,50
Fenoxietanol	0,70
Acetato de tocoferol	0,01
Agua	35,649
Cloruro de sodio	0,50
EDTA tetrasódico	0,01
Sorbato de potasio	0,20
Pullan, Sorbitol, Trehalosa, Goma arábiga de Senegal	1,25
Glicerina	3,00
Compuesto de éster alquílico de glicirretinimidil hidroxiprolina del Ejemplo 2	0,001
Goma de xantano	0,20
Lauret-7	0,50
Caprilil Glicol	0,70
Sílice	0,75
TOTAL	100,00

## Ejemplo 4

Se cree que los ésteres alquílicos de glicirretinimidil hidroxiprolina de la presente invención son útiles para promover la producción de colágeno en la piel humana. En un ensayo ejemplar, se cultivaron fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) en medio de cultivo durante 24 horas. El medio se reemplazó luego con medio de cultivo que contenía o no (control) el compuesto de prueba o el compuesto de referencia (Vitamina C) o la mezcla de referencia (vitamina C y TGF- $\beta$ ). Las células se incubaron entonces durante 72 horas. Después de la incubación, el medio de cultivo se recogió y las células se lavaron y se fijaron. Las células se marcaron luego con un anticuerpo primario (anti-colágeno I o anti-colágeno III). El anticuerpo primario se reveló a continuación usando un anticuerpo secundario fluorescente (GAR-Alexa 488) y los núcleos celulares se tiñeron en solución de Hoechst en paralelo. Se utilizó un Analizador INCell 1000 para tomar imágenes de cada pocillo. El marcaje se cuantificó mediante la medición de la intensidad de fluorescencia o el área de fluorescencia normalizada con respecto al número total de células.

Los resultados en las tablas 1 y 2 a continuación muestran que el éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina aumentó la neosíntesis de colágeno I de NHDF hasta en un 26 % y de colágeno III en hasta un 42 %.

Tabla 1 - Expresión total de colágeno I en fibroblastos

Compuesto	Concentración	Colágeno I medio (AU) <sup>1</sup>	% de control	% de estimulación
Control	-	217542	100	0
TGF- $\beta$ + Vitamina C	10 ng/ml + 10 $\mu$ M	271002	125	25
	10 ng/ml + 113,5 $\mu$ M	308461	142	42
Éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina	3,3 $\mu$ M	222721	102	2
	10 $\mu$ M	210888	97	-3
	30 $\mu$ M	274297	126	26

<sup>1</sup>UA = intensidad de fluorescencia/número de células

Tabla 2 - Expresión total de colágeno III en fibroblastos

Compuesto	Concentración	Colágeno III medio (AU) <sup>1</sup>	% de control	% de estimulación
Control	-	169463	100	0
TGF- $\beta$ + Vitamina C	10 ng/ml + 10 $\mu$ M	252888	149	49
	10 ng/ml + 113,5 $\mu$ M	401084	237	137
Éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina	3,3 $\mu$ M	177399	105	5
	10 $\mu$ M	199984	118	18
	30 $\mu$ M	240374	142	42

Sin embargo, resultados adicionales muestran que el NHDF tratado con éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina no mostró un aumento significativo en la liberación extracelular de colágeno I y III, como se muestra en las Tablas 3 y 4 a continuación. Esto indica que el éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina promueve la producción de colágeno intracelular. Podría usarse un promotor de liberación de colágeno, como la vitamina C, para liberar el colágeno intracelular en la matriz extracelular. Obsérvese que en las Tablas 3 y 4 a continuación, la aparente inhibición del éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina en la deposición de fibra de colágeno extracelular se debe al efecto de un artefacto. El análisis cualitativo de las imágenes confirmó que no había un efecto significativo del éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina en la deposición de fibra extracelular de colágeno I o III.

Tabla 3 - Expresión de colágeno I extracelular en fibroblastos

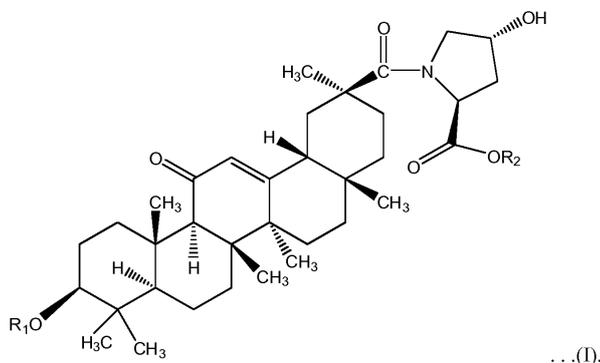
Compuesto	Concentración	Colágeno I medio (AU)	% de control	% de estimulación
Control	-	61	100	0
TGF- $\beta$ + Vitamina C	10 ng/ml + 10 $\mu$ M	62	101	1
	10 ng/ml + 113,5 $\mu$ M	91	148	48
Éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina	3,3 $\mu$ M	63	102	2
	10 $\mu$ M	48	79	-21
	30 $\mu$ M	43	70	-30

Tabla 4 - Expresión de colágeno III extracelular en fibroblastos

Compuesto	Concentración	Colágeno III medio (AU)	% de control	% de estimulación
Control	-	32	100	0
TGF- $\beta$ + Vitamina C	10 ng/ml + 10 $\mu$ M	40	126	26
	10 ng/ml + 113,5 $\mu$ M	50	156	56
Éster metílico de glicirretinimidil hidroxiprolina	3,3 $\mu$ M	34	105	5
	10 $\mu$ M	34	107	7
	30 $\mu$ M	25	78	-22

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un H y un grupo protector; y R<sub>2</sub> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C1 a C6, alquenilo C2 a C6, alquinilo C2 a C6, arilo o heteroarilo.

10

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es un grupo metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en acetilo, benzoilo, bencilo, éter de beta-metoximetilo, éter de metoximetilo, éter de p-metoxi bencilo, éter de metiltiommetilo, pivaloilo, tetrahidropiranal, éter de tritilo y sililo.

15

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es un grupo protector que es un grupo acetilo y R<sub>2</sub> es un grupo metilo.

20

5. Una composición cosmética que comprende hasta el 75 % en peso del compuesto de la reivindicación 1.

6. La composición cosmética de la reivindicación 5, en el que R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es un grupo metilo.

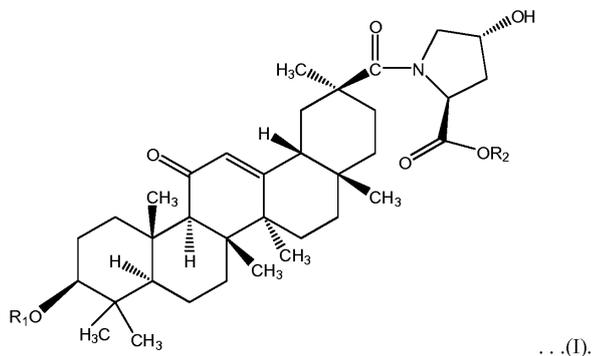
25

7. La composición cosmética de la reivindicación 6, que comprende además un vehículo cosméticamente aceptable y en el que el compuesto está en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 75 % en peso de la composición.

8. La composición cosmética de la reivindicación 7, que comprende un promotor de liberación de colágeno.

30

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I):



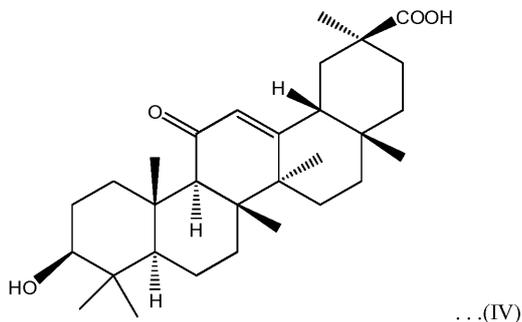
35

o una sal cosméticamente aceptable de los mismos,

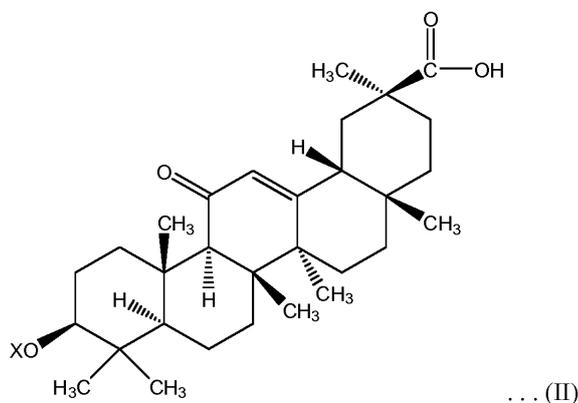
en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en un H y un grupo protector; y R<sub>2</sub> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C1 a C6, alquenilo C2 a C6, alquinilo C2 a C6, arilo o heteroarilo, el método que comprende las etapas de:

40

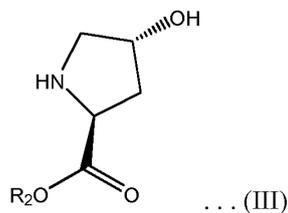
proteger el ácido glicirretínico de fórmula (IV):



5 para formar ácido glicirretínico protegido de fórmula (II)



10 en las que X es un grupo protector; y  
hacer reaccionar el ácido glicirretínico protegido de fórmula (II) con hidroxiprolina de fórmula (III)



15 para formar el compuesto protegido de fórmula (I) y opcionalmente; desproteger el compuesto de fórmula (I).

10. El método de la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (I) se desprotege para formar el compuesto en el que R<sub>1</sub> es H-.

11. El método de la reivindicación 10, en el que R<sub>2</sub> es un grupo metilo.

12. Un método no terapéutico para promover la producción de colágeno en la piel humana que comprende las etapas de aplicar el compuesto de la reivindicación 1 a la piel de una persona, y administrar un promotor de liberación de colágeno a la persona.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el promotor de liberación de colágeno se selecciona del grupo que consiste en vitamina C, cobre, manganeso e hidroxiprolina.

14. El método de la reivindicación 12, en el que el promotor de liberación de colágeno es vitamina C.

15. El método de la reivindicación 12, en el que el compuesto está en forma de una composición cosmética.

16. El método de la reivindicación 15, en el que la composición cosmética comprende el compuesto y el promotor de liberación de colágeno.