(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 340**

(51) Int. CI.:

A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C07D 309/36 (2006.01)
C07D 309/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2011 PCT/EP2011/005729**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12076109**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2011 E 11791435 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2648689**

(54) Título: **2-Pironas**

(30) Prioridad:

10.12.2010 DE 102010054149

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

CAROLA, CHRISTOPHE y
MUELLER, TATJANA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

2-Pironas

La presente invención se refiere al uso no terapéutico de compuestos de la fórmula (I) para el cuidado, la conservación o la mejora del estado general o del fenotipo de la piel o el cabello, así como a preparaciones que contienen compuestos de la fórmula (I).

La piel humana está sometida a determinados procesos de envejecimiento, que en parte se han de atribuir a procesos intrínsecos (cronoenvejecimiento) y en parte a factores exógenos (ambientales, por ejemplo, fotoenvejecimiento). Además, pueden aparecer alteraciones transitorias o también permanentes en la piel tales como acné, piel grasa o seca, queratosis, rosácea, reacciones fotosensibles, inflamatorias, eritematosas, alérgicas o autoinmunes tales como dermatosis y fotodermatosis.

Entre los factores exógenos se cuentan, en especial, la luz del sol o fuentes de radiación artificiales con un espectro comparable, así como compuestos que pueden generarse por radiación como fotoproductos reactivos indefinidos que también pueden ser radicálicos o iónicos. Entre estos factores, también se cuentan el humo del cigarrillo y los compuestos reactivos allí contenidos tales como ozono, radicales libres, por ejemplo, el radical hidroxilo, oxígeno singulete y otros compuestos oxigenados o nitrogenados reactivos que perturban la fisiología o morfología natural de la piel.

Por influencia de estos factores, también se pueden producir, entre otros, daños directos en el ADN de las células cutáneas, así como en las moléculas de colágeno, elastina o glicosaminoglicano de la matriz extracelular, que son responsables de la resistencia de la piel. Más allá de ello, se puede producir una influencia de las cadenas de transducción de señales, en cuyo extremo está la activación de enzimas que degradan la matriz. Representantes importantes de estas enzimas son las metaloproteinasas de matriz (MMPs, por ejemplo, colagenasas, gelatinasas, estromelisina), cuya actividad es regulada adicionalmente por los TIMPs (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases).

Las consecuencias de los procesos de envejecimiento antes mencionados son el adelgazamiento de la piel, entrelazamiento más débil entre epidermis y dermis, reducción del recuento celular, así como los vasos sanguíneos de suministro. En este caso, se produce la formación de líneas delgadas y arrugas, la piel se curte y pueden aparecen trastornos pigmentarios.

Los mismos factores actúan también sobre los cabellos, donde asimismo puede producirse un daño. Los cabellos se vuelven frágiles, menos elásticos y sin brillo. La estructura superficial de los cabellos se daña.

Los productos para el cuidado cosmético o dermatológico con propiedades que contrarrestan los procesos antes descritos o comparables o que disminuyen o revierten sus consecuencias dañinas se caracterizan a menudo por las siguientes propiedades específicas: captan radicales, son antioxidantes, antiinflamatorios o actúan reteniendo la humedad. Evitan o reducen, entre otros, la actividad de las enzimas que degradan la matriz o regulan la nueva síntesis de colágeno, elastina o proteoglicanos.

El uso de antioxidantes o captadores de radicales en preparaciones cosméticas es conocido en sí desde hace tiempo. Así, es usual el uso de la vitamina E antioxidante en las formulaciones de protección solar. Sin embargo, el efecto aquí logrado queda muy por detrás de lo esperado.

La vitamina A y los derivados de la vitamina A, tales como ácido retinoico, retinol y éster de retinol, actúan sobre la diferenciación de las células epiteliales y, por ello, se usan para la prevención y el tratamiento de numerosos fenómenos que perjudican el estado de la piel; por ejemplo, se describe el uso contra acné, psoriasis, manchas de la edad, decoloraciones de la piel y arrugas (comp., por ejemplo, los documentos WO 93/19743, WO 02/02074).

La celulitis designa la formación de depresiones en la piel que aparecen en muchas mujeres principalmente en el área de los muslos, las nalgas, pero también en el vientre y la parte superior de los brazos. Muchas mujeres afectadas sufren psíquicamente de este problema estético. Aunque la causa de la celulitis hasta ahora no se conoce por completo, parece deberse principalmente a la acumulación local de grasa y la naturaleza anatómica del tejido graso subcutáneo. Estudios histológicos en tejido graso subcutáneo de mujeres y hombres dieron como resultado que los lóbulos de grasa en las mujeres son más grandes y están dispuestos más verticales que en los hombres. Se pueden expandir hacia afuera contra la dermis y producir así las depresiones y elevaciones características de la celulitis. Debido a la distinta distribución de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos, los depósitos grasos subcutáneos de los muslos de las mujeres presentan mayormente también una menor actividad lipolítica que las acumulaciones de grasa en el vientre o en otras regiones del cuerpo, el aumento de la lipólisis o la reducción de los depósitos grasos en estos lugares especial pueden contribuir por ello a reducir o prevenir la celulitis.

El método más conocido y mejor aplicado para la estimulación de la lipólisis consiste en la inhibición de la fosfodiesterasa, para reprimir o al menos minimizar la degradación de AMP cíclico (cAMP), ya que el cAMP actúa como activador de la lipólisis. Los principios activos conocidos para el uso tópico para el tratamiento de celulitis por lipólisis son, por ejemplo, análogos de xantina tales como teobromina, aminofilina, cafeína o teofilina.

Otros métodos conocidos para el tratamiento de celulitis se basan en la estimulación de la adenilatociclasa para aumentar la concentración de cAMP (agonistas beta-adrenérgicos) o en el bloqueo de la inactivación antilipolítica de la adenilatociclasa (antagonistas alfa-2-adrenérgicos). Por ejemplo, el isoproterenol es un conocido estimulador beta-adrenérgico conocido (US 4588724 B1).

También se sabe que el uso de determinados extractos vegetales solubles en aceite tiene un efecto de adelgazamiento. Los ejemplos de tales extractos vegetales son los extractos de hiedra trepadora (Hedera helix), árnica (Arnica montana), romero (Rosmarinus officinalis N), caléndula (Calendula officinalis), salvia (Salvia officinalis N), ginseng (Panax ginseng), Hypericum perforatum, Ruscus aculeatus, Filipendula ulmaria L y Ortosifon stamincus Benth.

También los retinoides pueden reducir los signos de la celulitis, cuando se aplican tópicamente (documentos EP-A-866 693; US 5.051.449). La superficie de la piel se vuelve así más plana y más lisa.

Debido a la necesidad cada vez mayor de principios activos cosméticos para el tratamiento preventivo de la piel humana o los cabellos humanos contra los procesos de envejecimiento y las influencias ambientales dañinas, era objeto de la presente invención proporcionar nuevos principios activos cosméticos que muestren los efectos ya mencionados al comienzo y que sean fácilmente formulables.

El objeto de la presente invención es por ello el suministro de compuestos para el cuidado, la conservación o la mejora del estado general o del fenotipo de la piel o el cabello.

Ahora se halló sorprendentemente que determinados derivados de 2-pirona se pueden usar como principios activos antienvejecimiento o anticelulíticos.

En el estado de la técnica se conocen derivados de pirona para distintas aplicaciones.

El documento DE 4231465 A1 describe el uso de distintas aciloxipiranonas, como 4-acetoxi-6-metil-2H-2-piranona o 4-butiroxi-6-metil-2H-2-piranona, como activadores de percompuestos inorgánicos que se pueden usar como blanqueadores en detergentes,

En el documento EP 0672406 A1 se revelan derivados de pirona, que estimulan el crecimiento del cabello y frenan la alopecia. Se mencionan, por ejemplo, los compuestos 5,6-dihidro-6-metil-2H-piran-2-ona, 4-metoxi-6-(2-feniletenil)2H-piran-2-ona y 4-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)etenil]2H-piran-2-ona.

En el documento EP 1167362 A1, se revelan derivados de pirona como lactonas de olor agradable, que pueden generarse como productos de escisión de compuestos precursores de fragancias, que se pueden usar en productos perfumados como composiciones de lavado, productos de limpieza o productos para el cuidado corporal.

El uso de distintos derivados de pirona como plaguicidas para el tratamiento de plantas contra la infestación fúngica se revela en el documento GB 2410435 A.

El documento JP 2006-206467 A describe que se pueden usar determinados derivados de pirona para aumentar la melanogénesis.

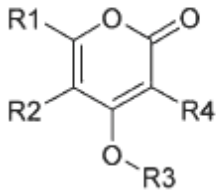
En el documento JP 2004-024298 A, se revelan derivados de pirona para usar en principios activos desodorantes espumosos para aerosoles.

El documento WO 2007/125832 A1 describe el uso del compuesto helipirona A entre otro como captador de radicales para el oxígeno singulete, como principio activo antienvejecimiento y antiarrugas o como humectante.

El documento FR 2774905 A1 describe el uso de compuestos que contienen un agrupamiento de pirona para lipólisis.

El documento EP 0841063 A1 describe derivados de cetona y su aplicación médica. Las estructuras de pirona no están comprendidas.

Un primer objeto de la presente invención es el uso no terapéutico de al menos un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

R1 representa un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

R2 representa

- H,

R4 representa

- H,

- grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado o

- grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno varios enlaces dobles,

R3 representa un radical seleccionado de

- H,

- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

- grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles, en donde el grupo alquenilo también puede estar sustituido con uno o varios grupos cicloalquilo C3 a C12 saturados o insaturados,

- grupo alquinilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces triples,

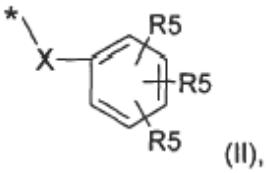
- grupo cicloalquilo C3 a C12 saturado o insaturado, en donde los anillos también pueden estar puenteados por grupos $-(CH_2)_n$ con n = 1 a 3,

- un radical acilo de la fórmula -C(=O)-R6,

R6 representa

- grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

- un radical de la fórmula (II),



(II),

en donde X representa alquileno C1 a C6 lineal o ramificado o alquenileno C2 a C6 lineal o ramificado y los radicales R5 están seleccionados, de modo independiente entre sí, de H, OH, alquilo C1 a C6 lineal o ramificado u O-(alquilo C1 a C6) lineal o ramificado,

para el cuidado, la conservación o la mejora del estado general o del fenotipo de la piel o el cabello.

Con preferencia, los compuestos de la fórmula (I) se usan para el cuidado, la conservación o la mejora del estado general o del fenotipo de la piel.

Básicamente, en el sentido de la presente invención, también están comprendidas por la denominación “compuesto según la fórmula (I)” las sales de los compuestos según la fórmula (I). Entre las sales preferidas, se cuentan en este caso en especial las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, así como sales de amonio, pero en especial sales de sodio y de potasio.

En una forma de realización de realización preferida de la presente invención, se usa el al menos un compuesto de la fórmula (I) para la prevención, la reducción o el combate de celulitis o de signos de celulitis y/o para la reducción de acumulación de grasa localizada, con preferencia especial, para la estimulación de la lipólisis.

El término lipólisis designa en este caso la movilización de grasa a los adipocitos del tejido graso por separación hidrolítica.

Los compuestos de la fórmula (I) son apropiados, por ejemplo, para influir positivamente sobre el fenotipo externo de la piel y la figura. Por lipólisis se puede lograr, además de la reducción de la celulitis, también un efecto de adelgazamiento. En general, esto lleva a que la piel esté más suave y tensa.

En otra forma de realización preferida de la presente invención, se usa el al menos un compuesto de la fórmula (I) para la prevención o el combate de procesos de envejecimiento inducidos por el tiempo y/o la luz de la piel o el cabello.

Un uso de particular preferencia es la prevención o la reducción de irregularidades de la piel, tales como arrugas, líneas delgadas, piel áspera o piel de poro grande.

Otro uso especialmente preferido de los compuestos de la fórmula (I) es el uso para la prevención y/o el impedimento de un envejecimiento prematuro de la piel, en especial para la prevención y/o el impedimento de la formación de arrugas causadas por la luz o el envejecimiento de la piel, para reducir las pigmentaciones y la queratosis actínica en el sentido cosmético.

En este caso, el uso no terapéutico de los compuestos de la fórmula (I) es según la invención.

Además, los compuestos de la fórmula (I) también se pueden usar como principio activo medicamentoso para la prevención y/o el tratamiento de todas las enfermedades que están relacionadas con el envejecimiento normal o el envejecimiento de la piel producido por la luz, así como para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cutáneas que están asociadas con un trastorno de la queratinización, que afecta la diferenciación y la proliferación celular, en especial para el tratamiento de acné vulgar, acné comedónico, acné polimorfo, acné rosácea, acné nodular, acné conglobata, acnés condicionados por la edad, los acnés que aparecen como efecto secundario, como el acné solas, el acné ocasionado por medicamentos o el acné profesional, para el tratamiento de otros trastornos de la queratinización, en especial de ictiosis, los estados en forma de ictiosis, la enfermedad de Darrier, la queratosis palmoplantar, las leucoplasias, los estados leucoplasiformes, los líquenes de la piel y las mucosas (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades cutáneas, que están relacionadas con un trastorno de la queratinización y que tienen un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico y en especial todas las formas de la psoriasis, que afectan la piel, las mucosas y los dedos y las uñas de los pies y reumatismo psoriásico y las atopías cutáneas como eczemas o la atopía respiratoria o también la hipertrofia de las encías, así como para la prevención y/o el tratamiento de todas los crecimiento benignos o malignos de la dermis o la epidermis, que eventualmente tienen origen viral, como Verruca vulgaris, Veruca plana, Epidermodisplasia verruciformis, papilomatosis oral, papilomatosis florida y los crecimientos que son provocados por radiación UV, en especial del epitelioma basocelular y el epitelioma espinocelular.

El uso de derivados de 2-pirona de la fórmula general (I) en preparaciones tanto en el sentido cosmético como también como principio activo medicamentoso ofrece, entre otros, una protección de daños que son causados directa o indirectamente por radiación UV o por procesos desencadenados por compuestos reactivos, tales como, por ejemplo, el envejecimiento de la piel, la pérdida de la humedad de la piel, la pérdida de la elasticidad de la piel, la formación de arrugas o alteraciones pigmentarias o manchas de la edad.

Además, es posible el uso no terapéutico de los compuestos antes mencionados o sus preparaciones para la prevención de alteraciones no deseadas del cutis como, por ejemplo, acné o piel grasa, queratosis, reacciones fotosensibles, inflamatorias, eritematosas, alérgicas o autoinmunes en el sentido cosmético, así como el uso como principio activo medicamentoso para las alteraciones mencionadas del cutis. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar, por ejemplo, para los tratamientos preventivos de inflamaciones y alergias de la piel, así como en determinados casos para la prevención de determinados tipos de cáncer. En especial, los compuestos de la fórmula (I) son apropiados como principio activo medicamentoso para el tratamiento de inflamaciones, alergias e irritaciones,

en especial de la piel. También se pueden producir preparaciones con una acción como tónico venoso, como inhibidor para cuperosis, como inhibidor de eritemas químicos, físicos o actínicos, como agente para el tratamiento de piel sensible, como descongestivo, como deshidratador, como adelgazante, como antiarrugas, como estimulantes de la síntesis de componentes de la matriz extracelular, como fortalecedor para la mejora de la elasticidad de la piel y como agente antienvejecimiento.

Los compuestos de la fórmula (I) o bien las preparaciones que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I), además también sirven para calmar la piel sensible e irritada, para la regulación preventiva de la síntesis del colágeno, del ácido hialurónico, de la elastina, la estimulación de la síntesis del ADN, en especial en estados cutáneos deficitarios o hipoactivos, la regulación de la transcripción y la traducción de enzimas que degradan la matriz, en especial MMPs, aumento de la renovación celular y la regeneración de la piel, aumento de los mecanismos de protección y reparación propios de la piel para ADN, lípidos y/o proteínas.

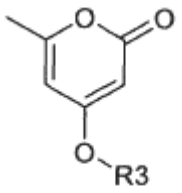
En la fórmula (I), R1 representa preferentemente un grupo alquilo C1 a C6 lineal o ramificado, con preferencia especial, metilo.

R2 representa H.

R4 representa preferentemente H o un grupo alquenilo C2 a C6 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles. En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, R4 representa un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles, en especial un grupo alquenilo C6 a C14 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles.

En otra forma de realización especialmente preferida de la presente invención, R4 representa H.

Cuando R4 representa H, se da una posible y preferida forma de realización de la presente invención por el hecho de que el compuesto de la fórmula (I) representa un compuesto de la fórmula (III)



(III),

en donde R3 se define como antes y como se definirá más adelante.

R3 representa preferentemente un radical seleccionado de

- H,

- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

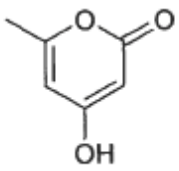
- un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles, en donde el grupo alquenilo también puede estar sustituido con uno o varios grupos ciclohexilo saturados o insaturados,

- un radical acilo de la fórmula -C(=O)-R6.

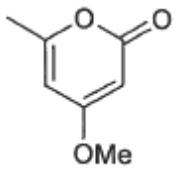
Los radicales R5 en la fórmula (I) se seleccionan preferentemente, de modo independiente entre sí, de H, OH u O-(alquilo C1 a C6) lineal o ramificado. Se prefieren en especial los radicales R5 seleccionados, de modo independiente entre sí, de H, OH y OCH_3. En una forma de realización muy especialmente preferida de la presente invención, dos R5 representan H y un R5 representa OCH_3.

En la fórmula (II), X representa preferentemente CH_2CH_2 o CH=CH.

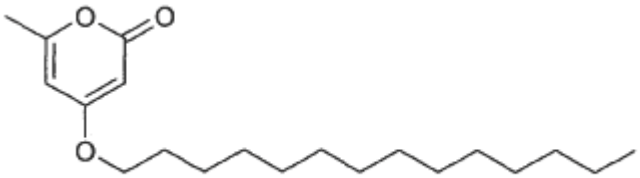
En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de los compuestos de la fórmula (Ia) a (Ij)



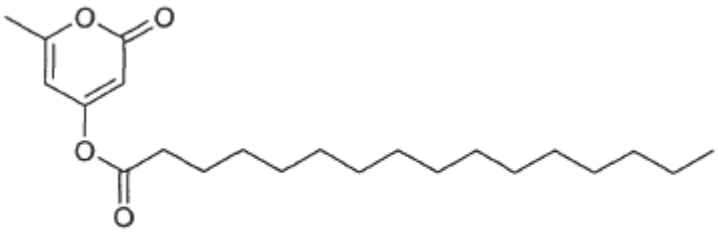
(Ia),



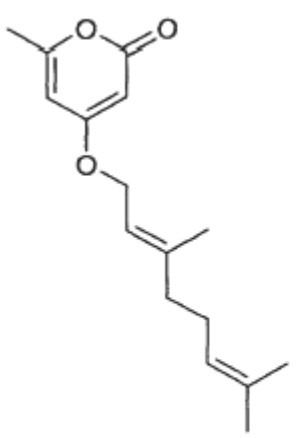
(Ib),

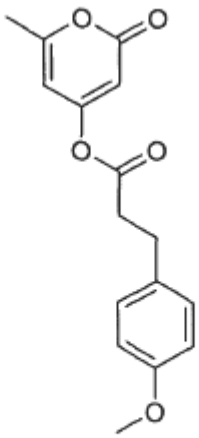


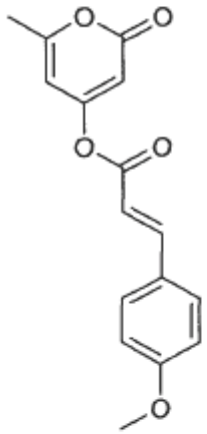
(Ic),

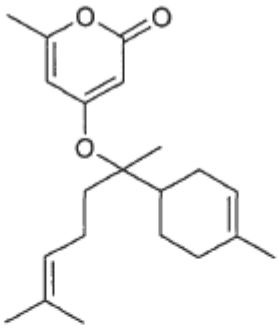


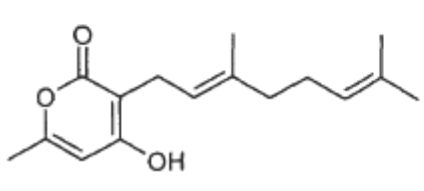
(Id),

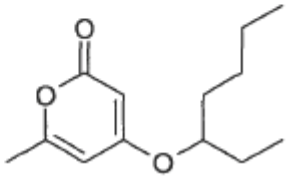

(Ie),


(If),


(Ig),


(Ih),


(Ii),


(Ij).

Para usar en la prevención o el combate de procesos de envejecimiento de la piel o el cabello inducidos por el tiempo y/o la luz, son ventajosos en especial los compuestos de la fórmula (Ia) y (Ii).

Para usar en la prevención, la reducción o el combate de celulitis o de signos de celulitis y/o para la reducción de acumulación de grasa localizada, son especialmente ventajosos los compuestos de la fórmula (Ib) y (Ij).

Se supone, sin quedar ligados a esta teoría, que los compuestos de la fórmula (I) contribuyen mediante la interacción de diversos factores a reducir los signos de la celulitis, por ejemplo:

(1) estimulación de los fibroblastos para la producción de mayores cantidades de sustancia esencial (glicoproteínas y glicosaminoglicanos) en donde están distribuidas las fibras de colágeno y que se deslizan unas frente a las otras cuando se estira la piel.

(2) aumento de la actividad proliferativa y metabólica de los fibroblastos, con lo cual se deposita nuevo colágeno en la dermis superior y la piel se hace más densa.

(3) estimulación del flujo sanguíneo y estimulación de la formación de tejidos vasculares (angiogénesis), con lo cual se mejora la circulación y la actividad de otros tipos celulares de la dermis.

Con la aplicación de los compuestos de la fórmula (I), se puede lograr una dermis más tensa, más gruesa y más sana, que restringe la movilidad de los lóbulos de grasa fácilmente deformables y, con ello, impide que sobresalgan de la capa grasa subcutánea en la dermis que está por encima.

Se supone que los compuestos de la fórmula I también actúan como inhibidores de enzimas. Probablemente inhiben las proteína quinasas, la elastasa, la aldosa reductasa, así como la hialuronidasa. Además, probablemente inhiben la catecol-O-metiltransferasa no específica, con lo cual se eleva la cantidad de la catecolamina disponible y, con ello, la solidez de los vasos.

Además, probablemente inhiben la AMP-fosfodiesterasa.

En virtud de estas propiedades, los compuestos de la fórmula (I) son apropiados en general para la inmunoprotección y para la protección del ADN y del ARN. En especial, las preparaciones son apropiadas en este caso para la protección del ADN y del ARN contra ataques oxidativos, radicales y daño por radiación, en especial radiación UV. Otra ventaja de las preparaciones según la invención es la protección celular, en especial la protección de las células de Langerhans contra daños provocados por las influencias antes mencionadas.

En especial, los compuestos de la fórmula (I) también son apropiados para el tratamiento de las enfermedades cutáneas, que están asociadas con un trastorno de la queratinización, que afecta la diferenciación y la proliferación celular, en especial para el tratamiento de acné vulgar, acné comedónico, acné polimorfo, acné rosácea, acné nodular, acné conglobata, acnés condicionados por la edad, acnés que aparecen como efecto secundario como el acné solar, el acné producido por medicamentos o el acné profesional, para el tratamiento de otros trastornos de la queratinización, en especial las ictiosis, los estados en forma de ictiosis, la enfermedad de Darrier, la queratosis palmoplantar, las leucoplasias, los estados leucoplasiformes, los líquenes de la piel y las mucosas (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades cutáneas que están relacionadas con un trastorno de la queratinización y tienen un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico y en especial todas las formas de la psoriasis, que afectan la piel, las mucosas y los dedos y las uñas de los pies y el reumatismo psoriásico y las atopías cutáneas tales como eczemas o la atopía respiratoria o incluso la hipertrofia de las encías, en donde los compuestos también se pueden usar en algunas inflamaciones que no están relacionadas con un trastorno de la queratinización, para el tratamiento de crecimientos benignos o malignos de la dermis o la epidermis, que tienen eventualmente un origen viral como verruga vulgar, verruga plana, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral, papilomatosis florida y de crecimientos que pueden ser provocados por radiación UV, en especial el epitelioma basocelular y el epitelioma espinocelular, para el tratamiento de otras enfermedades cutáneas tales como dermatitis bullosa y las enfermedades relacionadas con el colágeno, para el tratamiento de determinadas enfermedades oculares, en especial las enfermedades de la córnea, para subsanar o combatir el envejecimiento de la piel causado por la luz y relacionado con la edad, para reducir las pigmentaciones y la queratosis actínica y para el tratamiento de todas las enfermedades que están relacionadas con el envejecimiento normal o el envejecimiento causado por la luz, para la prevención o la curación de heridas / cicatrices de las atrofias de la epidermis y/o la dermis, que son provocadas por corticosteroides usados local o sistémicamente y todos los demás tipos de atrofia cutánea, para la prevención o el tratamiento de trastornos de la curación de heridas, para evitar o eliminar estrías por el embarazo o también para la estimulación de la curación de heridas, para el combate de trastornos de la producción de sebo, como hiperseborrea en caso de acné o la seborrea simple, para el combate o la prevención de estados cancerosos o estados precancerosos, en especial de leucemias promielocíticas, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como artritis, para el tratamiento de todas las afecciones virales de la piel u otras áreas del cuerpo, para la prevención o el tratamiento de alopecia, para el tratamiento de enfermedades cutáneas o enfermedades de otras áreas del cuerpo con un componente inmunológico, para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias como arteriosclerosis o hipertensión, así como la diabetes insulinodependiente, para el tratamiento de problemas cutáneos que son causados por radiación UV.

En el sentido de la presente invención, en el caso de un grupo alquilo C1 a C6 lineal o ramificado se trata de un radical alquilo con 1 a 6 átomos de C, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec.-butilo o ter.-butilo, pentilo, isopentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo o hexilo.

En el caso de un grupo alquilo C1 a C20, además de los radicales mencionados con anterioridad, se puede tratar también, por ejemplo, de heptilo, 1-etil-pentilo, octilo, 1-etil-hexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eicosilo.

Correspondientemente se trata, en el caso de un radical alquileno C1 a C6, por ejemplo, de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

Según la invención, un grupo alquenilo puede tener uno o varios enlaces dobles. Un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado es, por ejemplo, alilo, vinilo, propenilo, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, sec.-butenilo, 2-metil-1- o 2-butenilo,

3-metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, 2,3-dimetil-1,3-butadienilo, 1-, 2-, 3- o 4-pentenilo, iso-pentenilo, hexenilo, heptenil u octenilo, -C_9H_{17}, -$C_{10}H_{19}$ a -$C_{20}H_{39}$.

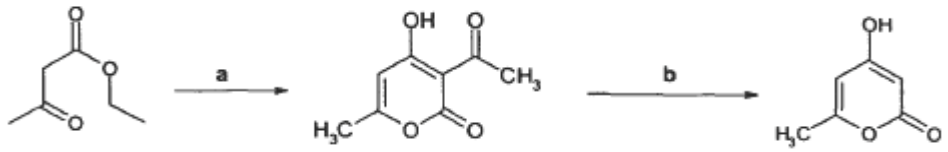
Los ejemplos de un radical alquenileno C2 a C6 son etenileno, propenileno, 2- o 3-butenileno, 1-, 2-, 3- o 4-pentenileno o hexenileno.

Un grupo alquinilo puede contener uno o varios enlaces triples. Los ejemplos de un grupo alquinilo C2 a C20 ramificado o no ramificado son etinilo, 1- o 2-propinilo, 2- o 3-butinilo, además 4-pentinilo, 3-pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, -C_9H_{15}, -$C_{10}H_{17}$ a -$C_{20}H_{37}$.

Un grupo cicloalquilo C3 a C12 designa en el sentido de la invención grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados no aromáticos, que comprenden 3 a 12 átomos de C y también que pueden estar puenteados por grupos –$(CH_2)_n$, con n = 1, 2 ó 3. La unión con el correspondiente radical se puede realizar a través de cada miembro del anillo del grupo cicloalquilo. Los ejemplos de radicales cicloalquilo apropiados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y ciclooctadienilo. Un radical alquilo cíclico con 6 átomos de C es preferentemente ciclohexilo o ciclohexenilo.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por medio de una reacción de cierre de anillo partiendo de los correspondientes β-cetoésteres y posterior desacilación.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Ia) se pueden sintetizar en una reacción de dos etapas como se representa en el siguiente esquema (Nagawade et al. 2005, European Journal of Medicinal Chemistry 40:1325):



a: reflujo, 7 horas,

b: 90% de H_2SO_4, reflujo, 1 hora.

Los correspondientes sustituyentes se pueden introducir luego por reacciones de alquilación apropiadas y posteriores reacciones de eterificación o esterificación, que son conocidas por el experto en la técnica. A partir de compuestos de la fórmula (Ia) se pueden preparar, por ejemplo, compuestos de la fórmula (Ib), (Ic), (Ie) o (Ij) por eterificación con ayuda de dimetilsulfato, bromotetradecano, (E)-1-bromo-3,7-dimetil-octa-2,6-dieno o bromoheptano. Por esterificación con los correspondientes cloruros de ácido se pueden preparar a partir del compuesto (Ia), por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Id), (If) o (Ig).

Los compuestos de la fórmula (Ia) (Alfa Aesar) y (Ib) (Aldrich), así como los demás reactivos en la síntesis se pueden obtener en comercios o son accesibles mediante síntesis que son conocidas por el experto a partir de la bibliografía. En este caso, el experto no tiene dificultades para elegir las condiciones de reacción apropiadas tales como disolventes o temperatura.

Los ejemplos de posibles disolventes son acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, piridina o tolueno.

Otro objeto de la presente invención es una preparación cosmética o farmacéutica o un alimento que contiene al menos un compuesto de la fórmula (I) y al menos un vehículo apropiado para aplicaciones tópicas o para alimentos. Las formas de realización preferida de los radicales R1 a R6 y X de la fórmula (I) se definen en este caso como se describieron con anterioridad.

En el caso de las preparaciones, se trata usualmente de preparaciones de uso tópico, por ejemplo, formulaciones cosméticas o dermatológicas o productos medicinales. Las preparaciones contienen en este caso un vehículo cosmética o dermatológicamente apropiado y, según el perfil de idoneidad deseado, opcionalmente otros ingredientes adecuados. Si se trata de preparaciones farmacéuticas, entonces las preparaciones contienen en este caso un vehículo farmacéuticamente tolerable y opcionalmente otros principios activos farmacéuticos. En el caso de las preparaciones se puede tratar también de alimentos. Según la invención, este término también contiene suplementos nutricionales o “functional food”. En este caso, las preparaciones contienen un vehículo apropiado para alimentos.

En el sentido de la presente invención, se usa, además del término preparación, también el término agente o formulación de modo equivalente.

Aplicación tópica significa, en el sentido de la invención, que la preparación se usa externa y localmente, es decir, que la preparación debe ser apropiada para, por ejemplo, poder ser aplicada sobre la piel.

Las preparaciones pueden comprender o contener los componentes necesarios u opcionales mencionados, o estar compuestos o compuestos esencialmente de ellos. Todos los compuestos o componentes que se pueden usar en las preparaciones son conocidos y se pueden adquirir en comercios o se pueden sintetizar por procedimientos conocidos.

Con preferencia, se trata de una preparación cosmética o farmacéutica; con preferencia especial, se trata de una preparación cosmética.

Si la preparación se debe emplear para el combate de celulitis o para la reducción de acumulación de grasa localizada, también es ventajosa una preparación en forma de un alimento, un suplemento alimenticio o “functional food”. La administración oral de la preparación lleva en este caso a la pérdida de peso.

El al menos un compuesto de la fórmula (I) se usa en las preparaciones según la invención normalmente en cantidades del 0,01 al 20 % en peso, con preferencia, en cantidades del 0,05 al 10 % en peso, con preferencia especial, en cantidades del 0,1 % en peso al 5 % en peso y, con preferencia muy especial, en cantidades del 0,5 al 2 % en peso, respecto de la cantidad total de la preparación. En este caso, el experto no tiene dificultades para seleccionar correspondientemente las cantidades en función de la acción pretendida de la preparación y las condiciones dadas tales como edad, peso o estado de la piel.

En el caso de una administración oral, son necesarias normalmente cantidades de al menos 0,05 mg/día a 20 mg/día. En este caso, la dosis también se puede adaptar correspondientemente a la modificación medida de la celulitis o del contenido de grasa. La dosis depende en cada caso del peso, la edad y el sexo del individuo por tratar.

Las preparaciones según la invención también pueden contener, además, de los compuestos de la fórmula (I), adicionalmente al menos un filtro UV.

Los filtros UV orgánicos, los llamados filtros solares hidrofílicos o lipofílicos, actúan en el rango UVA y/o rango UVB y/o IR y/o VIS (absorbedores). Estas sustancias se pueden seleccionar en especial de entre derivados de ácido cinámico, derivados de ácido salicílico, derivados de alcanfor, derivados de triazina, derivados de β,β-difenilacrilato, derivados de ácido p-aminobenzoico, así como filtros poliméricos y filtros de silicona, que se describen en la solicitud WO 93/04665. Otros ejemplos de filtros orgánicos se indican en la solicitud de patente EP-A 0 487 404. A continuación, los filtros UV mencionados se mencionan mayormente según la nomenclatura INCI.

En especial son apropiados para una combinación:

ácido para-aminobenzoico y sus derivados: PABA, etil PABA, etil dihidroxipropil PABA, etilhexil dimetil PABA, por ejemplo, comercializados bajo el nombre de “Escalol 507” de la empresa ISP, gliceril PABA, PEG-25 PABA, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Uvinul P25” de la empresa BASF.

Salicilatos: Homosalatos comercializados bajo el nombre “Eusolex HMS” de la empresa Merck; salicilato de etilhexilo, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Neo Heliopan OS” de la empresa Symrise, salicilato de dipropilenglicol, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Dipsal” de la empresa Scher, salicilato de TEA, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Neo Heliopan TS” de la empresa Symrise.

Derivados de β,β-difenilacrilatos: Octocrileno, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Eusolex® OCR” de la empresa Merck”, “Uvinul N539” de la empresa BASF, etocrileno, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Uvinul N35” de BASF.

Derivados de benzofenona: benzofenona-1, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Uvinul 400”; benzofenona-2, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Uvinul D50”; benzofenona-3 u oxibenzona, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Uvinul M40”; benzofenona-4, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Uvinul MS40”; benzofenona-9, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Uvinul DS-49” de la empresa BASF, benzofenona-5, benzofenona-6, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Helisorb 11” de la empresa Norquay, benzofenona-8, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Spectra-Sorb UV-24” de la empresa American Cyanamid, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de benzofenon-12n-hexilo o 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, comercializada de la empresa Merck, Darmstadt bajo el nombre Eusolex® 4360.

Derivados de benvilidenalcanfor: 3-bencilidenanalcanfor, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Mexoryl SD” de la empresa Chimex, 4- metilbencilidenanalcanfor, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Eusolex 6300” de la empresa Merck, ácido bencilidenalcanforsulfónico, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Mexoryl SL” de la empresa Chimex, metosulfato de alcanforbenzalconio, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Mexoryl SO” de la empresa Chimex, ácido tereftalilidendialcanforsulfónico, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Mexoryl SX” de la empresa Chimex, poliacrilamidometilbencilidenanalcanfor comercializado bajo el nombre “Mexoryl SW” de la empresa Chimex.

Derivados de fenilbencimidazol: ácido fenilbencimidazolsulfónico, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Eusolex 232” de la empresa Merck, fenil dibencimidazol tetrasulfonato disódico, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Neo Heliopan AP” de la empresa Symrise.

Derivados de fenilbenzotriazol: Drometrizol trisiloxano, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Silatrizole” de la empresa Rhodia Chimie, metilenbis(benzotriazolil)tetrametilbutilfenol en forma sólida, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “MIXXIM BB/100” de la empresa Fairmount Chemical o en forma micronizada como dispersión acuosa, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Tinosorb M” de la empresa BASF.

Derivados de triazina: etilhexiltriazona, por ejemplo, comercializada bajo el nombre “Uvinul T150” de la empresa BASF, dietilhexilbutamidotriazona, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Uvasorb HEB” de la empresa Sigma 3V, 2,4,6- tris(diisobutil 4'-aminobenzalmalonato)-s-triazina o 2,4,6-tris-(bifenil)-1,3,5-triazina comercializada como Tinosorb A2B de BASF, 2,2'-[6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis[5-(2-etilhexil)oxi]-fenol, comercializado como Tinosorb S de BASF, N2,N4-bis[4-[5-(1,1-dimetilpropil)-2-benzoxazolil]fenil]-N6-(2-etilhexil)-1,3,5-triazin-2,4,6-triamina comercializada como Uvasorb K 2A de la empresa Sigma 3V.

Derivados de antranilina: antranilato de mentilo, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Neo Heliopan MA” de la empresa Symrise.

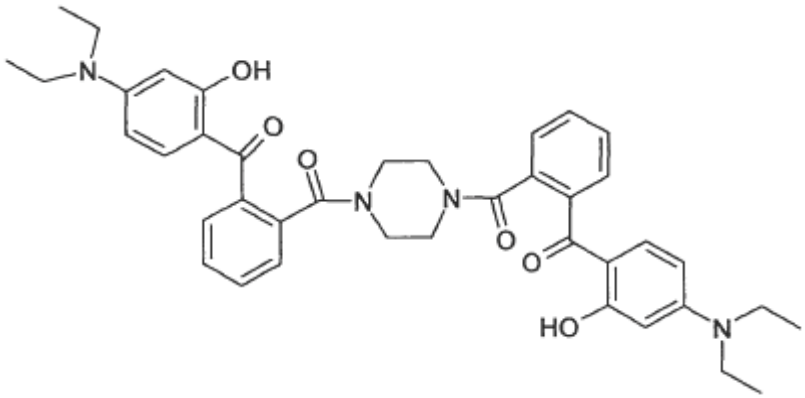
Derivados de imidazol: propionato de etilhexildimetoxibencilidendioxoimidazolina.

Derivados de benzalmalonato: poliorganosiloxanos que contienen grupos benzalmalonatos funcionales como, por ejemplo, polisilicona-15, por ejemplo, comercializado bajo el nombre “Parsol SLX” de Hoffmann LaRoche.

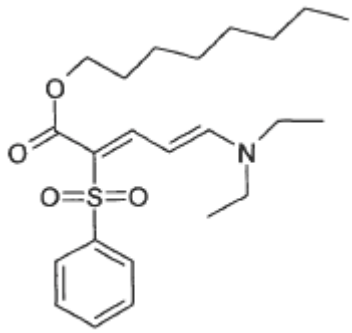
Derivados de 4,4-diarilbutadieno: 1,1-dicarboxi(2,2'-dimetilpropil)-4,4- difenilbutadieno.

Derivados de benzoxazol: 2,4-bis[5-(1-dimetilpropil)benzoxazol-2-il(4-fenil)imino]-6-{2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina, por ejemplo, comercializada bajo el nombre Uvasorb K2A de la empresa Sigma 3V y mezclas que los contienen.

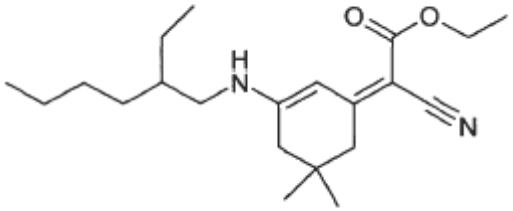
Derivados de piperazina como, por ejemplo, el compuesto



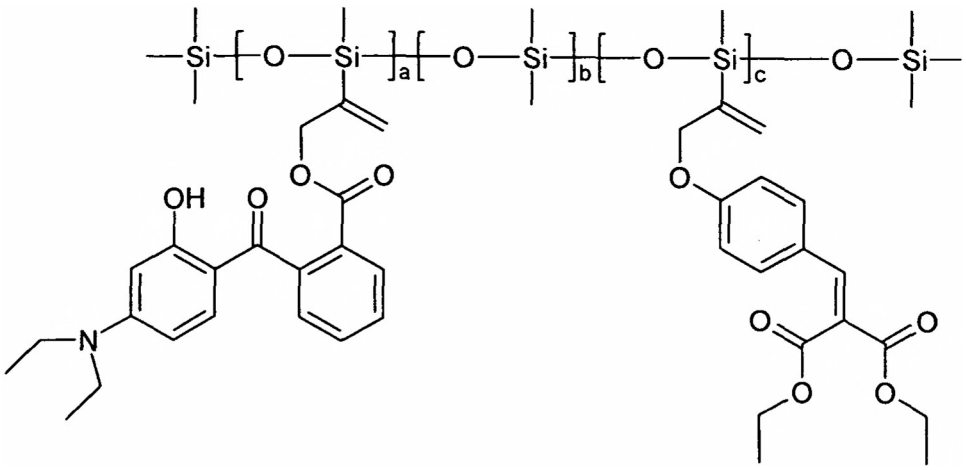
o los filtros UV de las siguientes estructuras



o



También se pueden usar filtros UV a base de copolímeros de polisiloxano con una distribución estadística según la siguiente fórmula, en donde, por ejemplo, a = 1,2; b = 58 y c = 2,8:



Los compuestos enumerados en la lista se deben considerar sólo como ejemplos. De hecho, también se pueden usar otros filtros UV.

Las sustancias protectoras de UV orgánicas apropiadas se han de seleccionar preferentemente de la siguiente lista: salicilato de etilhexilo, ácido fenilbencimidazolsulfónico, benzofenona-3, benzofenona-4, benzofenona-5, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, ácido 4-metilbencilidenalcanfortereftalilidendialcanforsulfónico, fenildibencimidazoltetrasulfonato disódico, metilenbis(benzotriazolil)tetrametilbutilfenol, etilhexiltriazona, dietilhexil butamidotriazona, drometrizol trisiloxano, polisilicona-15, 1,1-dicarboxi(2,2'-dimetilpropil)-4,4-difenilbutadieno, 2,4-Bis[5-1(dimetilpropil)benzoxazol-2-il(4-fenil)imino)-6-(2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina y mezclas de ellos.

Estos filtros UV orgánicos se incorporan, por lo general, en una cantidad del 0,01 % en peso al 20 % en peso, con preferencia, del 1 % en peso al 10 % en peso, en las formulaciones.

Las preparaciones pueden contener, además de los compuestos de la fórmula, así como los filtros UV eventualmente orgánicos, como se describió previamente, otros filtros UV inorgánicos, los llamados filtros UV particulados.

Estas combinaciones con filtros UV particulados son posibles tanto en forma de polvos como también en forma de dispersión o pasta de los siguientes tipos.

En este caso se prefieren tanto aquellos del grupo de los dióxidos de titanio como, por ejemplo, dióxido de titanio recubierto (por ejemplo, Eusolex® T-2000, Eusolex®T-AQUA, Eusolex®T-AVO, Eusolex®T-OLEO), óxidos de zinc (por ejemplo, Sachtotec®), óxidos de hierro o también óxidos de cerio y/u óxido de zirconio.

Además, también son posibles combinaciones con dióxido de titanio u óxido de zinc pigmentados, en donde el tamaño de partícula de estos pigmentos es mayor o igual a 200 nm, por ejemplo, Hombitan® FG o Hombitan® FF-Pharma.

Además, también se puede preferir cuando las preparaciones contienen filtros UV inorgánicos que se trataron posteriormente con métodos usuales tal como se describe, por ejemplo, en Cosmetics & Toiletries, febrero de 1990, Vol. 105, pp. 53-64. En este caso, también se pueden seleccionar uno o varios de los siguientes componentes de postratamiento: aminoácidos, cera de abejas, ácidos grasos, alcoholes de ácidos grasos, tensioactivos aniónicos, lecitina, fosfolípidos, sales de sodio, de potasio, de zinc, de hierro o de aluminio de ácidos grasos, polietilenos, siliconas, proteínas (en especial colágeno o elastina), alcanolaminas, dióxido de silidio, óxido de aluminio, otros óxidos de metal, fosfatos, como hexametafosfato de sodio o glicerina.

Los filtros UV particulados usados con preferencia son, en este caso:

- dióxidos de titanio no tratados como, por ejemplo, los productos dióxido de microtitanio MT 500 B de la empresa Tayca; Titandioxd P25 de la empresa Degussa,

- dióxidos de titanio micronizados postratados con postratamiento de óxido de aluminio y dióxido de silicio como, por ejemplo, el producto “Microtitanium Dioxide MT 100 SA” de Tayca; o el producto “Tioveil Fin” de la empresa Uniqema.

- dióxidos de titanio micronizados postratados con postratamiento de óxido de aluminio y/o estearato/laurato de aluminio como, por ejemplo, Microtitanium Dioxide MT 100 T de la empresa Tayca, Eusolex T-2000 de la empresa Merck,

- dióxidos de titanio micronizados postratados con postratamiento de óxido de hierro y/o estearato de hierro como, por ejemplo, el producto “Microtitanium Dioxide MT 100 F” de la empresa Tayca.

- dióxidos de titanio micronizados postratados con postratamiento de dióxido de silicio, óxido de aluminio y silicio como, por ejemplo, el producto “Microtitanium Dioxide MT 100 SAS”, de la empresa Tayca,

- dióxidos de titanio micronizados postratados con hexametafosfato de sodio como, por ejemplo, el producto “Microtitanium Dioxide MT 150 W” de la empresa Tayca.

Los dióxidos de titanio micronizados tratados usados para la combinación también pueden estar postratados con:

- octiltrimetoxisilanos; como, por ejemplo, el producto Tego Sun T 805 de la empresa Degussa,

- dióxido de silicio; como, por ejemplo, el producto Parsol T-X de la empresa DSM.

- óxido de aluminio y ácido esteárico: como, por ejemplo, el producto UV-Titan M160 de la empresa Sachtleben,

- aluminio y glicerina; como, por ejemplo, el producto UV-Titan de la empresa Sachtleben;

- aluminio y aceites siliconados como, por ejemplo, el producto UV-Titan M262 de la empresa Sachtleben.

- hexametafosfato de sodio y polivinilpirrolidona,

- polidimetilsiloxanos como, por ejemplo, el producto 70250 Cardre UF TiO_2Sl_3 de la empresa Cardre,

- polidimetilhidrógeno-siloxanos como, por ejemplo, el producto Microtitanium Dioxide USP Grade Hydrophobic” de la empresa Color Techniques.

Además, también puede ser ventajosa la combinación con los siguientes productos:

- óxidos de zinc no tratados como, por ejemplo, el producto Z-Cote de la empresa BASF (Sunsmart), Nanox de la empresa Elementis

- óxidos de zinc postratados como, por ejemplo, los siguientes productos:

• “Zinc Oxide CS-5” de la empresa Toshibi (ZnO postratado con polimetilhidrógeno-siloxano)

• Nanogard Zinc Oxide FN de la empresa Nanophase Technologies

• “SPD-Z1” de la empresa Shin-Etsu (ZnO postratado con un polímero de acrilo injertado con silicona, dispersado en ciclodimetilsiloxano

• “Escalol Z100” de la empresa ISP (ZnO postratado con óxido de aluminio dispersado en una mezcla copolimérica de etilhexilmetoxicinnamato/PVP-hexadeceno/meticona)

• “Fuji ZNO-SMS-10” de la empresa Fuji Pigment (ZnO postratado con dióxido de silicio y polimetilsilesquioxano);

• micropigmento de óxido de cerio no tratado, por ejemplo, con la denominación “Colloidal Cerium Oxide” de la empresa Rhone Poulenc,

• óxidos de hierro no tratados y/o postratados con la denominación Nanogar de la empresa Arnaud.

A modo de ejemplo, también se pueden usar mezclas de distintos óxidos de metal como, por ejemplo, dióxido de titanio y óxido de cerio con y sin postratamiento como, por ejemplo, el producto Sunveil A de la empresa Ikeda. Además, también se pueden usar mezclas de óxido de aluminio, dióxido de silicio y dióxido de titanio postratado con silicona, mezclas de óxidos de zinc como, por ejemplo, el producto UV-Titan M261 de la empresa Sachtleben.

Estos filtros UV inorgánicos se incorporan, por lo general, en una cantidad del 0,1 % en peso al 25 % en peso, con preferencia, del 2 % en peso al 10 % en peso, en las preparaciones.

Por combinación de uno o varios de los compuestos mencionados con efecto de filtro UV, se puede optimizar la acción de protección contra acciones dañinas de la radiación UV.

Todos los filtros UV mencionados también se pueden usar en forma encapsulada. En especial, es ventajoso usar filtros UV orgánicos en forma encapsulada.

En este caso, las cápsulas están contenidas en las preparaciones a usar según la invención, con preferencia, en aquellas cantidades que garantizan que los filtros UV encapsulados están presentes en las proporciones de porcentaje en peso arriba indicadas.

En las preparaciones descritas que contienen según la invención al menos un compuesto de la fórmula I, también pueden estar contenidos pigmentos de color, en donde la estructura de la capa de los pigmentos no está limitada.

Con preferencia, el pigmento de color debería ser de color piel o amarronado al usar 0,5 al 5 % en peso. La elección de un correspondiente pigmento es habitual para el experto.

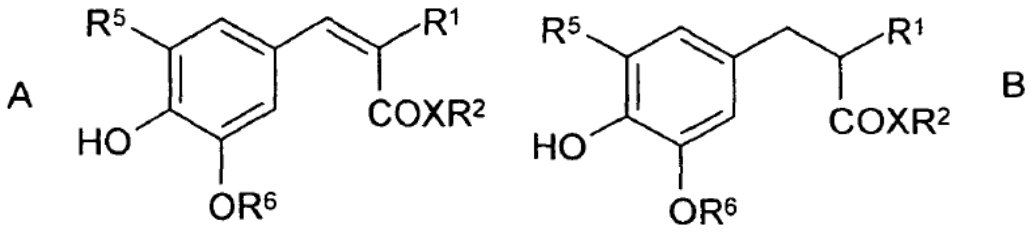
Las preparaciones preferidas también pueden contener al menos otro principio activo cosmético, por ejemplo, seleccionado de principios activos antioxidantes, antienvejecimiento, antiarrugas. anticaspa, antiacné, anticelulitis, desodorantes, principios activos aclarantes de la piel, sustancias autobronceantes o vitaminas.

El efecto protector de preparaciones contra el estrés oxidativo o bien contra la acción de radicales puede ser mejorado cuando las preparaciones contienen uno o varios antioxidantes, en donde el experto no tiene dificultades para seleccionar apropiadamente los antioxidantes de acción rápida o retardada.

Hay muchas sustancias conocidas de la bibliografía especializada y acreditadas que se pueden usar como antioxidantes, por ejemplo, aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo, ácido urocanínico) y sus derivados, péptidos como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo, anserina), carotinoides, carotinas (por ejemplo, α-caroteno, β-caroteno, licopina) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipónico y sus derivados (por ejemplo, ácido dihidrolipónico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoílo, oleílo, γ-linoleílo, colesterilo y

glicerilo), así como sus sales, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (por ejemplo, butioninsulfoximina, homocisteínsulfoximina, butioninsulfonas, penta-, hexa- y heptationinsulfoximina) en dosis compatibles muy reducidas (por ejemplo, pmol hasta µmol/kg), también quelantes (de metales) (por ejemplo, ácidos grasos α-hidroxilados, ácido palmítico, ácido fitínico, lactoferrina), ácidos α-hidroxilados (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA, etilendiamintetrametilenfosfonato pentasódico y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbil-Mg, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A), así como benzoato de coniferilo del benjuí, ácido rutínico y sus derivados, α-glicosilrutina, ácido ferúlico, furfurilidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguayacónico, ácido nordihidroguayarético, trihidroxibutirofenona, quercitina, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, zinc y sus derivados (por ejemplo, ZnO, $ZnSO_4$), selenio y sus derivados (por ejemplo, selenometionina), estilbeno y sus derivados (por ejemplo, óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno).

Los antioxidantes apropiados también son los compuestos de las fórmulas A o B



,

en donde

R^1 se puede seleccionar del grupo $-C(O)CH_3$, $-CO_2R_3$, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)N(R_4)_2$,

X O o NH,

R^2 representa alquilo lineal o ramificado con 1 a 30 átomos de C,

R^3 representa alquilo lineal o ramificado con 1 a 20 átomos de C,

R^4 representa en cada caso, de modo independiente entre sí, H o alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C,

R^5 representa H, alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C o alcoxi lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y

R^6 representa alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, con preferencia, derivados del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico y/o ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico, con preferencia especial, bis-(2-etilhexil)éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico (por ejemplo, Oxynex® ST Liquid) y/o bis-(2-etilhexil)éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico (por ejemplo, RonaCare® AP).

Las mezclas de antioxidantes son también adecuadas para ser utilizadas en las preparaciones cosméticas de acuerdo con la invención. Las mezclas conocidas y obtenibles en el comercio comprenden por ejemplo mezclas que como contenidos activos contienen lecitina, palmitato de L-(+)-ascorbilo y ácido cítrico, tocoferoles naturales, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo, Oxynex® K LIQUID), extractos de tocoferol de fuentes naturales, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo, Oxinex® L LIQUID), DL-a-tocoferol, palmitato de L (+)-ascorbilo, ácido cítrico y lecitina (por ejemplo, Oxynex® LM) o butilhidroxitoluol (BHT), palmitato de L-(+)-ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo, Oxynex® 2004). Tales antioxidantes se emplean con los compuestos de acuerdo con la invención en tales composiciones en relaciones de porcentaje en peso en el intervalo de 1000:1 a 1:1000, preferentemente en relaciones de porcentaje en peso de 100:1 a 1:100.

Entre los fenoles que se pueden usar de acuerdo con la invención, los polifenoles que son ocasionalmente se presentan como sustancias naturales, son de particular interés para aplicaciones en el campo farmacéutico, cosmético o nutricional. Por ejemplo, los flavonoides o bioflavonoides, que se conocen principalmente como colorantes vegetales, a menudo tienen un potencial antioxidante. Con los efectos del patrón de sustitución de mono- y dihidroxiflavonas se han ocupado K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24 (2), 101-108. Se observa allí que las dihidroxiflavonas que tienen un grupo OH

adyacente a la función ceto o los grupos OH en la posición 3'4' o 6,7 ó 7,8 tienen propiedades antioxidantes, mientras que otras mono- y dihidroxiflavonas ocasionalmente no tienen propiedades antioxidantes.

Frecuentemente se menciona la quercetina (Cianidanol, Cianidenolona 1522, Meletina, Soforetina, Ericina, 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona) como antioxidantes especialmente eficaces (por ejemplo, C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szimusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers & I.M.C.M. Rietjens (Free Radical Biology & Medicine 2001, 31 (7), 869-881 investigan la dependencia de la acción antioxidante de las hidroxiflavonas con respecto al pH. Sobre la totalidad del intervalo de pH, la quercetina muestra la actividad más elevada entre las estructuras investigadas.

Además de los compuestos de la fórmula (I), las preparaciones también pueden contener una o varias sustancias antienvejecimiento activas. Las sustancias antienvejecimiento activas adecuadas, especialmente para preparaciones para el cuidado de la piel, son preferentemente los denominados solutos compatibles. Al respecto, se trata de sustancias que intervienen en la osmorregulación de plantas o microorganismos y que pueden aislarse a partir de estos organismos. En este contexto, la expresión solutos compatibles" también incluye los osmolitos descritos en la Solicitud de Patente Alemana DE-A-10133202. Los osmolitos adecuados incluyen por ejemplo, polioles, compuestos de metilamina y aminoácidos como sus respectivos precursores. En el sentido de la Solicitud de Patente Alemana DE-A-10133202, se entiende que el término “osmolito” se refiere a sustancias del grupo de los polioles, tales como ejemplo mio-inositol, manitol o sorbitol y/o una o varias de las sustancias osmolíticamente activas mencionadas a continuación: taurina, colina, betaína, fosforilcolina, glicerofosforilcolina, glutamina, glicina, alanina, glutamato, aspartato, prolina y taurina. Los precursores de estas sustancias son por ejemplo: glucosa, polímetros de glucosa, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatos inorgánicos, proteínas, péptidos y ácidos poliamínicos. Los precursores son por ejemplo, compuestos, que se convierten en osmolitos por pasos metabólicos.

Preferentemente de acuerdo con la invención se emplean sustancias solutas seleccionadas del grupo que consiste en ácidos pirimidincarboxílicos (tales como ectoína e hidroxiectoína), prolina, betaína, glutamina, difosfoglicerato cíclico, N-acetilornitina, N-óxido de trimetilamina, fosfato de di-mio-inositol (DIP) 2,3-difosfoglicerato cíclico (cDPG), 1,1-diglicerin-fosfato (DGP), β-manosiliglicerato (Firoína), β-manosilgliceramida (Firoina-A) y/o di-manosil-di-inositol fosfato (DMIP) o un isómero óptico, derivado, por ejemplo, un ácido, una sal o éster de estos compuestos o combinaciones de ellos.

Al respecto, dentro de los ácidos pirimidincarboxílicos cabe mencionar en especial la ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y la hidroxiectoína ((ácido de S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y sus derivados.

Adicionalmente, como sustancias antienvejecimiento activas pueden mencionarse productos de la Firma Merck como por ejemplo 5,7-dihidroxi-2-metil-cromona comercializado bajo el nombre comercial RonaCare®Luremine, Ronacare®lsoquercetin, Ronacare®Tilirosid o Ronacare®Cyclopeptide 5.

Las preparaciones también pueden contener una o varias sustancias activas aclaradoras de la piel o como sinónimo de despigmentación activas o inhibidores de la melanogénesis. En principio, las sustancias activas aclaradoras de la piel pueden ser todas las sustancias activas conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de compuestos con una actividad aclaradora de la piel comprenden hidroquinona, ácido de koji, arbutina, aloesina, niacinamida, ácido azelaico, ácido de elagina, extracto de árbol de mora, ascorbil-fosfato de magnesio, extracto de raíces de madera dulce, emblica, ácido ascórbico o rucinol.

Además, las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener por lo menos una sustancia de autobronceado como otra sustancia contenida.

Como sustancias autobronceadoras ventajosas pueden mencionarse entre otros:

1,3-dihidroxiacetona, glicerolaldehído, hidroximetilglioxal, γ-dialdehído, eritrulosa, 6-aldo-D-fructosa, ninhidrina, 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (Juglon) o 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (Lawson). Se prefiere muy especialmente la 1,3-dihidroxiacetona, eritrulosa o su combinación.

Se prefiere por lo menos otra sustancia de autobronceado en la preparación en una cantidad del 0,01 al 20 % en peso, más preferentemente en una cantidad del 0,5 al 15 % en peso y en particular en una cantidad del 1 al 8 % en peso, referido a la cantidad total de la preparación.

Las preparaciones a ser utilizadas pueden contener otros ingredientes más tales como vitaminas. Se prefieren las vitaminas y sus derivados elegidos entre la Vitamina A, Vitamina-A-propionato, Vitamina-A-palmitato, Vitamina-A-acetato, Retinol, Vitamina B, clorhidrato de tiamincloruro (Vitamina B1), Riboflavina (Vitamina B2), amida de ácido nicotínico, Vitamina C (ácido ascórbico), Vitamina D, Ergocalciferol (Vitamina D2). Vitamina E, DL-α-Tocoferol, Tocoferol-E-Acetato, hidrógeno-succinato de tocoferol, Vitamina K1 Esculina (sustancia activa Vitamina P), Tiamina

(Vitamina B1), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (Vitamina B6), ácido pantoténico, Biotina, ácido fólico y cobalamina (Vitamina B12), prefiriéndose en especial Vitamina-A-Palmitato, Vitamina C y sus derivados, DL-α-Tocoferol, acetato de tocoferol-E, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. Las vitaminas se añaden a las mezclas o preparaciones preliminares que contienen flavonoides usualmente en preparaciones cosméticas en intervalos de 0,01 a 5,0 % en peso, referido al peso global. Las aplicaciones de alimentación fisiológicas en la necesidad vitamínica recomendada en cada caso.

Las preparaciones de acuerdo con la invención también pueden contener una o varias otras sustancias activas anticelulitis. Los retinoides arriba descritos son también adecuados por ejemplo como sustancias activas anticelulitis efectivas. Las sustancia activa anticelulitis conocidas incluyen los inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, los derivados de xantina como la teofilfina, cafeína, teobromina o sus sales como aminofillina) y determinados extractos de planta solubles en aceite tales como los extractos de hiedra trepadora (Hedera helix), árnica (Arnica montana), romero (Rosmarinus officinalis N), caléndula (Calendula officinalis), salvia (Salvia officinalis N), ginseng (Panax ginseng), Hypericum perforatum, Ruscus aculeatus, Filipendula ulmaria L y Ortosifon stamincus Bent, así como también mezclas de estos extractos de planta como se describen en el documento US 4.795.638.

Como otra sustancia activa anticelulitis se emplea preferentemente el derivado de xantina, cafeína o teofilina. Los derivados de xantina se emplean típicamente en una cantidad del 0,05 % en peso a 20 % en peso, preferentemente en una cantidad del 0,10 % en peso a 10 % en peso y de manera especialmente preferida en una cantidad del 0,5 % en peso a 3,0 % en peso referido al peso global de la preparación.

Otro objeto de la presente invención es también un procedimiento para preparar una preparación arriba descrita, caracterizado porque se mezcla al menos un compuesto de la fórmula (I) con un vehículo adecuado para aplicaciones tópicas o para alimentos y opcionalmente con rellenos o adyuvantes. En lo que sigue se describen con detalle sustancias de vehículo adecuadas como también adyuvantes o rellenos.

Los componentes mencionados de la preparación se pueden incorporar de la manera habitual, usando técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas pueden presentarse en diversas formas. Pueden ser por ejemplo una solución, una preparación libre de agua, una emulsión o microemulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite-en-agua (O(W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite-en agua (W/O/W) u O/W/O), un gel, una varilla sólida, una pomada o también un aerosol. Se da preferencia a las emulsiones. Las emulsiones O/W son especialmente preferidas. Las emulsiones, emulsiones W/O y las emulsiones O/W pueden obtenerse de la manera habitual.

Como forma de aplicación de las preparaciones a ser empleadas pueden mencionarse por ejemplo: soluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones PIT, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos, jabones, aparatos de limpieza que contienen tensioactivos, aceites, aerosoles, parches, sobres, vendajes y sprays.

Los adyuvantes preferidos provienen del grupo de agentes de conservación, estabilizadores, mediadores de la solución, colorantes, mejoradores del olor.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener los materiales de vehículos habituales adecuados para la administración tópica, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicol, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

Los polvos y sprays pueden contener las sustancias portadoras habituales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los propelentes licuados volátiles usuales, por ejemplo, clorofluorocarbonos, propano/butano o dimetiléter. También es ventajoso usar aire comprimido.

Las soluciones y emulsiones pueden contener los sustancias de vehículos habituales tales como solventes, mediadores de la solubilización y agentes emulsionantes, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3 butilglicol, aceites, en especial aceite de semillas de algodón, aceite de avellanas, aceite de semillas de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, éster de glicerina y ácido graso, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano mezclas de estas sustancias.

Un mediador preferido de la solución es el éster metilito de 2-isopropil-5-metil- ciclohexancarbonil-D-alanina.

Las suspensiones pueden incluir las sustancias portadoras habituales tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, agente de suspensión, por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado, éster de

polioxietilsorbitol, éster de polioxietilsorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Los jabones pueden contener los vehículos habituales, tales como sales alcalinas de ácidos grasos, sales de semiésteres de ácidos grasos, hidrolizados de albúmina y ácidos grasos, isotionatos, lanolina, alcoholes grasos, aceites vegetales, extractos de plantas, glicerina, azúcares o mezclas de estas sustancias.

Los productos de limpieza que contienen agentes tensioactivos pueden contener los vehículos usuales como sales de sulfatos de alcoholes grasos, sulfatos de éter de alcoholes grasos, semiésteres de ácido sulfosuccínico, hidrolizados de ácido graso albúmina, isotionatos, derivados de imidazolinio, metiltauratos, sarcosinatos, sulfatos de éster de amida de ácido graso, alquilamidobetaínas, alcoholes grasos, glicéridos de ácidos grasos, dietanolaminas de ácido graso, aceites vegetales y sintéticos, derivados de lanolina, ésteres de glicerina ácido graso o mezclas de estas sustancias.

Los aceites faciales y corporales pueden contener los vehículos habituales tales como aceites sintéticos como ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de silicona, aceites naturales tales como aceites vegetales, y extractos vegetales oleosos, aceites de parafina, aceites de lanolina o mezclas de estas sustancias.

Otras formas cosméticas típicas de aplicación incluyen también lápices labiales, bálsamos labiales, polvos, emulsiones, preparaciones para depilación y protección solar, preparaciones para antes de asolearse y para después de asolearse.

Entre las formas de preparación preferidas se consideran también en especial las emulsiones.

Las emulsiones son ventajosas y contienen por ejemplo las grasas, aceites, ceras, arriba mencionados, como también otras grasas corporales como también agua y un agente emulsionante, como se emplea usualmente para un tipo de preparación de este tipo.

La fase lipídica puede elegirse de manera ventajosa entre el siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, cera mineral

- aceites, como los triglicéridos de la caprina o del ácido caprílico, y además aceites naturales como por ejemplo el aceite de ricino;

- grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente éster de ácidos grasos con alcoholes con un bajo número de átomos de carbono, por ejemplo, con isopropanol, propilenglicol o glicerina o éster de alcoholes grasos con ácidos alcanoicos con un bajo número de átomos de carbono o con ácidos graso;

- aceites de silicona como dimetilpolisiloxano, dietilpolisiloxano, difenilpolisiloxano así como también sus formas mixtas.

La fase aceitosa de las emulsiones, oleogeles o bien hidrodispersiones o lipodispersiones en el sentido de la presente invención se elige de manera ventajosa del grupo consistente en ésteres de ácidos alcancarboxílicos saturados y no saturados con una cadena de una longitud de 3 a 30 átomos de carbono y alcoholes saturados e insaturados, con una cadena de una longitud de 3 a 30 átomos de carbono, del grupo de ácido carboxílico aromáticos y alcoholes saturados e insaturados, ramificados y no ramificados, con una cadena de una longitud de 3 a 30 átomos de carbono. Tales aceites de éster pueden en tal caso elegirse de manera ventajosa del grupo de isopropilmiristato, isopropilpalmitato, isopropilestearato, isopropiloleato, n-butilestearato, n-hexillaurato, n-deciloleato, isooctilestearato, isononilestearato, isononilisononanoato, 2-etilhexilpalmitato, 2-etilhexillaurato, 2-hexaldecilestearato, 2-octildodecilpalmitato, oleiloleato, oleilerucato, eruciloleato, erucilerucato como también mezclas sintéticas, semisintética y naturales de tales ésteres, por ejemplo, aceite de jojoba.

Además, la fase de aceite puede elegirse de manera ventajosa del grupo consistente en hidrocarburos y ceras ramificados y sin ramificar, de los aceites de silicona, de los dialquiléteres, del grupo en los alcoholes saturados o insaturados, ramificados o sin ramificar, así como ambiente entre el grupo de los triglicéridos de ácidos grasos, específicamente de los ácidos alcancarboxílicos saturados e insaturados, ramificados y no ramificados, con una cadena de una longitud de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden elegirse de manera ventajosa del grupo consistente en los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de avellana, aceite de colza, aceite de almendra, aceite de palma, aceite de coco, aceite de núcleo de palma y otros varios similares.

También cualquier mezcla arbitraria de estos componentes de aceite y cera es ventajosa en el sentido de la presente invención. También puede ser eventualmente ventajoso usar ceras, por ejemplo palmitato de cetilo como el único componente lipídico de la fase oleosa.

La fase acuosa de las preparaciones a usar contiene eventualmente y de manera ventajosa alcoholes, dioles o polioles de baja número de átomo de carbono, como también de sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, monoetil o-monobutiléter de etilenglicol, monometilpropilenglicol, mono-etil-monobutil éter, dietilenglicol monometilol - monoetileter y productos análogos, además alcoholes de bajo número de átomos de carbono, por ejemplo, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina así como en especial varios agentes espesantes, que pueden seleccionarse ventajosamente del grupo consistente en dióxido de silicio, silicatos de aluminio, polisacáridos o sus derivados, por ejemplo ácido hialurónico, goma de xantano, hidroxipropilmetilcelulosa, de manera particularmente ventajosa del grupo de los poliacrilatos, preferentemente un poliacrilato del grupo de los llamado Carbopoles, por ejemplo los Carbopoles de los tipos 980, 981, 1382, 2984, 5984, cada uno individualmente o en combinación.

En especial, se utilizan mezclas de los solventes mencionados en lo que precede. En cuanto a los solventes alcohólicos, el agua puede ser un componente adicional.

En una forma de realización preferida, las preparaciones a ser utilizadas comprenden tensioactivo hidrofílicos. Los tensioactivos hidrofílicos se eligen preferentemente del grupo consistente en alquilglucósidos, acil-lactilatos, betaínas como también de los cocoanfoacetatos.

Como agentes emulsionantes pueden utilizarse por ejemplo los conocidos agentes emulsionantes W/O y O/W. Es ventajoso utilizar otros agentes coemulsionantes usuales en las emulsiones O/W preferidas.

De manera ventajosa, como agentes coemulsionantes se eligen, por ejemplo, agentes emulsionantes O/W en especial del grupo de sustancias con valores de HLB de 11-16, de manera especialmente ventajosa con valores de HLB-de 14,5-15,5, suponiendo que los agentes emulsionantes O/W presenten restos R y R' saturados. Si los agentes emulsionantes presentan restos R y R' no saturados, o si hay derivados de isoalquilo presentes, en tal caso el HLB preferido de tales agentes emulsionantes también puede presentar valores inferiores o superiores a los mencionados

Es ventajoso seleccionar los etoxilatos de alcoholes grasos del grupo de los alcoholes estearílicos etoxilados, alcoholes cetílicos, alcoholes cetilestearílicos (alcoholes cetearílicos).

También es ventajoso seleccionar los etoxilatos de ácidos grasos del siguiente grupo:

estearato de polietilenglicol (20), estearato de polietilenglicol (21), estearato de polietilenglicol (22), estearato de polietilenglicol (23), estearato de polietilenglicol (24), estearato de polietilenglicol (25), isoestearato de polietilenglicol (12), isoestearato de polietilenglicol (13), isoestearato de polietilenglicol (14), isoestearato de polietilenglicol (15), isoestearato de polietilenglicol (16), isoestearato de polietilenglicol (17), isoestearato de polietilenglicol (18), isoestearato de polietilenglicol (19), isoestearato de polietilenglicol (20), isoestearato de polietilenglicol (21), isoestearato de polietilenglicol (22), isoestearato de polietilenglicol (23), isoestearato de polietilenglicol (24), isoestearato de polietilenglicol (25), oleato de polietilenglicol (12), oleato de polietilenglicol (13), oleato de polietilenglicol (14), oleato de polietilenglicol (15), oleato de polietilenglicol (16), oleato de polietilenglicol (17), oleato de polietilenglicol (18), oleato de polietilenglicol (19), oleato de polietilenglicol (20).

Como ácido alquiletercarboxílico etoxilado o bien su sal se puede usar ventajosamente el lauret-11-carboxilato de sodio. Como alquiletersulfato se puede usar ventajosamente lauret1-4sulfato de sodio. Como derivado de colesterol etoxilado se puede usar ventajosamente colesterol éter de polietilenglicol (30). También dio buen resultado el esterol de soja de polietilenglicol (25). Como triglicéridos etoxilados se pueden usar ventajosamente los glicéridos de polietilenglicol (60) de Evening Primrose (Evening Primrose = onagra).

Además, es ventajoso seleccionar los ésteres de ácido graso de polietilenglicolglicerina del grupo gliceril-laurato de polietilenglicol (20), gliceril-laurato de polietilenglicol (21), gliceril-laurato de polietilenglicol (22), gliceril-laurato de polietilenglicol (23), glicerilcaprato/caprinato de polietilenglicol (6), gliceriloleato de polietilenglicol (20), glicerilisoestearato de polietilenglicol (20), gliceriloleato de polietilenglicol (18) (cocoato).

Asimismo es favorable seleccionar los ésteres de sorbitano del grupo de monolaurato de sorbitano de polietilenglicol (20), monoestearato de sorbitano de polietilenglicol (20), monoisoestearato de sorbitano de polietilenglicol (20), monopalmitato de sorbitano de polietilenglicol (20), monooleato de sorbitano de polietilenglicol (20).

Como emulsionantes de agua/aceite facultativos, sin embargo eventualmente ventajosos según la invención, se pueden usar:

alcoholes grasos con 8 a 30 átomos de carbono, ésteres de monoglicerina de ácidos alcancarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de un largo de cadena de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de C, ésteres de diglicerina de ácidos alcancarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de un largo de cadena de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de carbono, éteres de monoglicerina de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de un largo de cadena de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de C, éteres de diglicerina de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de un largo de cadena de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de C, ésteres de propilenglicol de ácidos alcancarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de un largo de cadena de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de C, así como ésteres de sorbitano de ácidos alcancarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de un largo de cadena de 8 a 24, en especial de 12-18 átomos de C.

Los emulsionantes de agua/aceite especialmente ventajosos son monoestearato de glicerilo, monoisoestearato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de diglicerilo, monoisoestearato de diglicerilo, monoestearato de propilenglicol, monoisoestearato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monoisoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monocaprilato de sorbitano, monoisooleato de sorbitano, diestearato de disacarosa, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selaquiílico, alcohol quimílico, estealiléter de polietilenglicol (2) (estearet-2), monolaurato de glicerilo, monocaprinato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo o PEG-30-dipolihidroxiestearato.

La preparación puede contener adyuvantes cosméticos, que se utilizan habitualmente en este tipo de preparaciones, como por ejemplo agentes de espesamiento, agentes ablandadores, agentes humectantes, medios tensioactivos, emulsionantes, agentes de conservación, medios contra la formación de espuma, perfumes, ceras, lanolina, colorantes y pigmentos, y otros ingredientes de uso habitual en la cosmética.

Como agente de dispersión o bien agente de solubilización puede utilizarse un aceite, cera o cualquier otro cuerpo graso, un monoalcohol inferior o un poliol inferior o sus mezclas. Entre los monoalcoholes o polioles especialmente preferidos figuran el etanol, i-propranol, propilenglicol, glicerina y sorbitol.

Una forma de realización especialmente preferida es una emulsión, que se encuentra presente como crema o leche protector y que por ejemplo contiene alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, en especial triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, y aceites o minerales y agentes emulsionantes naturales y sintéticos, en la presencia de agua.

Otras formas de realización preferidas consisten en lociones oleosas basadas en aceites y ceras, naturales o sintéticos, lanolina, ésteres de ácidos grasos, en especial triglicéridos de ácidos grasos, o lociones oleosas-alcohólicas basadas en un alcohol inferior, tal como etanol, o de un glicerol, tal como propilenglicol, y/o de un poliol, tal como glicerina, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, tales como triglicéridos de ácidos grasos.

La preparación también puede encontrarse presente en forma de un gel alcohólico, que comprende uno o varios alcoholes o polioles inferiores tales como etanol, propilenglicol o glicerina, y un agente de espesamiento, tal como tierra de diatomeas. Los geles oleosos y alcohólicos contienen además aceite o cera natural o sintética.

Los bastones sólidos consisten en ceras y aceites, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otros cuerpos grasos, naturales o sintéticos.

Si la preparación ha sido confeccionada como un aerosol, por lo general se utiliza el agente propelente usual, tales como alcano, fluoroalcano y clorofluoroalcano, preferentemente alcano.

Para que los compuestos de la fórmula (I) puedan desarrollar muy bien su efecto positivo sobre la piel, puede ser preferible permitir que los compuestos de la fórmula (I) penetren en las capas más profundas de la piel. Para ello se dispone de varias posibilidades. Por una parte, los compuestos de la fórmula (I) pueden presentar una lipofilicidad suficiente para poder atravesar la capa exterior de la piel en las capas epidérmicas. Como otra posibilidad es posible prever en la preparación también medios de transporte correspondientes, por ejemplo liposomas, que posibilitan un transporte de los compuestos de la fórmula (I) a través de las capas exteriores de la piel. Finalmente, también puede concebirse un transporte sistémico de los compuestos de la fórmula (I). En tal caso la preparación se prepara de manera tal que es adecuada para una administración oral.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden por lo tanto de acuerdo con la invención también utilizarse en medios de nutrición o como medio complementario de la alimentación o como “alimento funcional”. Las explicaciones dadas en cuanto a los medios de nutrición rigen de manera análoga para los medios complementariamente de la nutrición y para el “alimento funcional”.

Los medios de nutrición, que de acuerdo con la presente invención pueden haber sido enriquecidos con uno o varios compuestos de la fórmula (I), comprenden todos los materiales que son adecuados para su consumo por animales o para su consumo por seres humanos, por ejemplo las vitaminas y sus provitaminas, grasas, minerales o aminoácidos. Los medios de nutrición pueden encontrarse presentes en forma sólida pero también en forma líquida, por ejemplo como bebida.

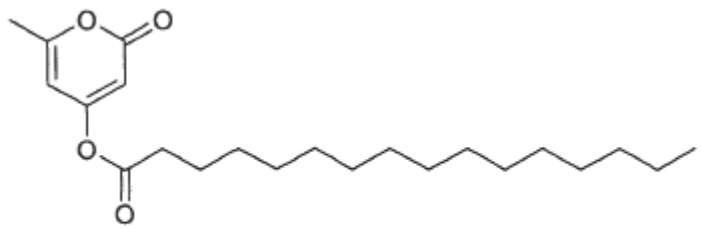
Los medios de nutrición, que de acuerdo con la presente invención pueden haber sido enriquecidos con uno o varios compuestos de la fórmula (I), comprenden por ejemplo medios de nutrición procedentes de una única fuente natural (por ejemplo, azúcar, zumo no endulzado, cereales, jarabe de cereales). Las mezclas de tales medios de nutrición (por ejemplo, preparados multivitamínicos, mezclas de minerales o zumo endulzado) o preparados con medios de nutrición (por ejemplo, cereales preparados, productos horneados, bebidas mixtas, yogur, medios de alimentación dietética, medios de nutrición pobres en calorías o alimentos para animales).

Los medios de nutrición que de acuerdo con la presente invención pueden haber sido enriquecidos con uno o varios compuestos de la fórmula (I), comprenden por lo tanto todas las combinaciones consumibles de carbohidratos, lípidos, proteínas, elementos inorgánicos, elementos vestigiales, vitaminas, agua o metabolitos activos de plantas y animales.

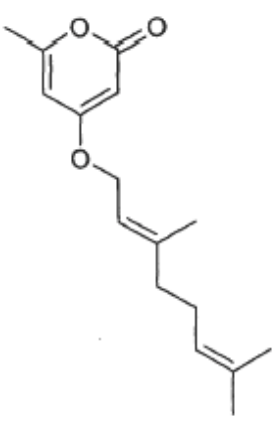
Los medios de nutrición que de acuerdo con la presente invención pueden haber sido enriquecidos con uno o varios compuestos de la fórmula (I), se utilizan preferentemente por vía oral, por ejemplo en forma de alimentos, píldoras, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabe, soluciones o suspensiones.

Los medios de nutrición enriquecidos con uno o varios compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse con ayuda de técnicas bien conocidas por el experto de la especialidad.

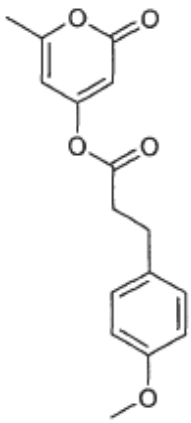
Otro objeto de la presente invención son también compuestos de la fórmula (Id) a (Ij)



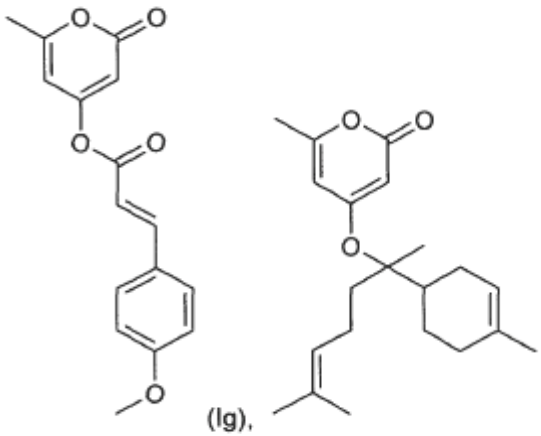
(Id),



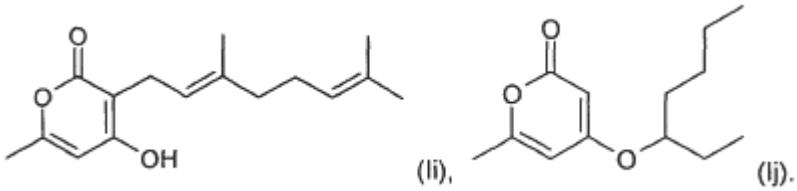
(Ie),



(If),



(Ig), (Ih),

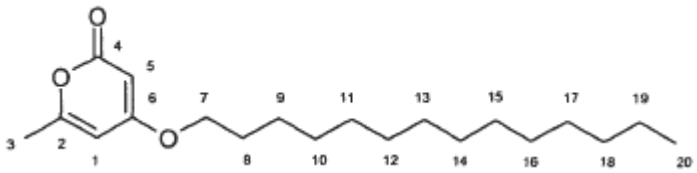


(Ii), (Ij).

A continuación, se explica la invención por medio de ejemplos. La invención se puede realizar en la sección reivindicada general y no se limita a los ejemplos aquí mencionados.

EJEMPLOS:

Ejemplo 1: 6-metil-4-tetradeciloxi-2-pirona (Ic)



Se agregan 2,50 g (19,8 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (Ia) y 3,30 ml (23,8 mmol) de trietilamina a 12,5 ml de acetonitrilo. La mezcla se calienta hasta 82 ºC y a esta temperatura se añaden 6,50 ml (23,8 mmol) de 1-bromotetradecano. La solución amarilla lechosa se hierve ahora durante 16 h a reflujo. Después de 4 h, comienza a precipitarse un sólido blanco. El ensayo respecto de la conversión total de la reacción se realizó por análisis DC (diclorometano/metanol 9:1). Mediante enfriamiento de la suspensión hasta temperatura ambiente, se precipita tanto sólido que la mezcla se solidifica. Se diluye con acetonitrilo para volverla agitable, se filtra por succión a través de una nucha, se lava con acetonitrilo y se seca a temperatura ambiente al vacío. El sólido obtenido se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 2,20 g = 34,4 % del teórico

Color: blanco

Fórmula química: $C_{20}H_{34}O_3$

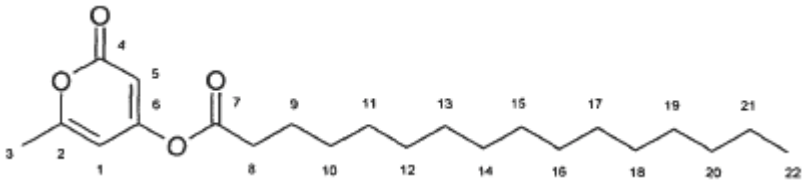
Masa molar: 322,5 g/mol

Análisis:

MS (El): m/z (intensidad relativa, %) = 322 ([M+] 14)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 5,78-5,76 (m, 1H, H-1), 5,37 (d, 1H, J=2,1Hz, H-5), 3,92 (t, 2H, J=6,5 Hz, H-7), 2,20 (s. 3H, H-3), 1,80-1,71 (m, 2H, H-8), 1,50-1,17 (m, 22H, H-9 a H-19), 0,88 (t, 3H, J=6,7 Hz, H-20)

Ejemplo 2: 4-Hexadecanoiloxi-6-metil-2-pirona (Id)



Se agregan 5,00 g (39,6 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (Ia) y 4,40 g (39,6 mmol) de ter.-butilato de potasio a 100 ml de N,N-dimetilformamida. Ahora se añaden gota a gota 13,2 ml (43,6 mmol) de cloruro de ácido palmítico a la suspensión amarilla oscura a temperatura ambiente y se agita la solución ahora amarilla clara durante 16 h a temperatura ambiente. Un control de la reacción con DC (eluyente: diclorometano/metanol 9:1) muestra una conversión completa. La mezcla de reacción se mezcla con agua, en este caso se precipita el sólido. Se agita durante 30 min, luego se filtra el sólido por succión a través de una nucha, se lava con agua y se seca al vacío a 40 ºC. La purificación se realiza por cristalización en etanol.

Rendimiento: 4,00 g = 27,7 % del teórico

Color: amarillento

Fórmula química: $C_{22}H_{36}O_4$

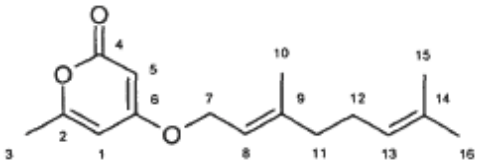
Masa molar: 364,5 g/mol

Análisis:

MS (El): m/z (intensidad relativa, %) = 364 ([M+] 3)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 6,04-6,02 (m, 1H, H-1), 5,96-5,94 (m, 1H H-5), 2,52 (t, 2H, J=7,5 Hz, H-8), 2,26 (s, 3H, H-3), 1,70 (quint, 2H, J=7,4 Hz, H-9), 1,43-1,19 (m, 24H, H-10 a H-21), 0,88 (t, 3H, J=6,7 Hz, H-22).

Ejemplo 3: 4-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dieniloxi)-6-metil-2-pirona (Ie)



Se agregan 5,00 g (39,6 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y 6,60 g (43,6 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) a 80,0 ml de acetonitrilo y se calientan hasta 80 ºC. Luego se añaden cuidadosamente 7,90 ml (39,6 mmol) de (E)-1-bromo-3,7-dimetil-octa-2,6-dieno y se calienta durante 40 h a reflujo. El ensayo de la conversión total de la reacción se produce por análisis de DC (tolueno/acetato de etilo 4:1). La mezcla de reacción se concentra en el residuo y se purifica por cromatografía con tolueno/acetato de etilo 9:1.

Rendimiento: 1,0 g = 9,6 % del teórico

Color: incoloro

Fórmula química: $C_{16}H_{22}O_3$

Masa molar: 262,3 g/mol

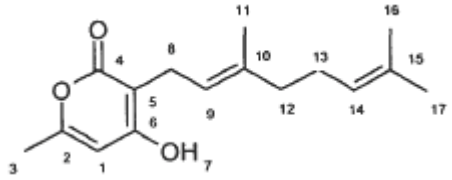
Análisis:

MS (El): m/z (intensidad relativa, %) = 262 ([M+] 4)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500MHz): δ = 5,79-5,75 (rn, 1H, H-1), 5,41-5,37 (m, 2H, H-5+H-8), 5,12-5,05 (m, 1H, H-13), 4,51 (d, 2H, J=6,8 Hz, H-7), 2,19 (s, 3H, H-3), 2,14-2,03 (m, 4H, H-11+H-12), [1,71 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,60 (s, 3H)] H-10+H-15+H-16.

^{13}C-RMN (DMSO, 300MHz): δ = 170,5 (C-4), 165,2 (C-2 o C-6), 160,4 (C-2 o C-6), 143,5 (C-9), 132,1 (C-14), 123,3 (C-13), 117,2 (C-8), 100,7 (C-1), 88,0 (C-5), 65,7 (C-7), 39,5 (C-11), 26,2 (C-12), 25,7 (C-16), 19,8 (C-3), 17,7 (C-15), 16,7 (C-10).

Ejemplo 4: 3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona (Ii)



Se agregan 5,00 g (39,6 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y 6,60 g (43,6 mmol) de DBU a 80,0 ml de acetonitrilo y se calientan hasta 80 ºC. Luego se añaden cuidadosamente 7,90 ml (39,6 mmol) de (E)-1-bromo-3,7-dimetil-octa-2,6-dieno y se calientan durante 40 h a reflujo. La conversión se controla con DC (eluyente: tolueno/acetato de etilo 4:1). La mezcla de reacción se concentra en el residuo, se purifica con cromatografía con tolueno/acetato de etilo 4:1, luego con acetato de etilo/etanol 1:1.

Rendimiento: 1,60 g = 15,4 % del teórico

Color: amarillo

Fórmula química: $C_{16}H_{22}O_3$

Masa molar: 262,3 g/mol

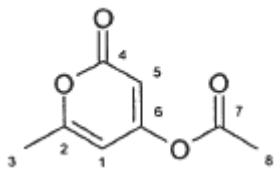
Análisis:

MS (El): m/z (intensidad relativa, %) = 262 ([M+] 23)

^{1}H-RMN (DMSO, 500MHz): δ = 14,49 (s, 1H, H-7), 5,98 (s, 1H, H-1), 5,13- 5,07 (m, 1 H, H-9), 5,06-5,00 (m, 1 H, H-14), 2,95 (d, 2H, J=7,1 Hz, H-8), 2,11 (s, 3H, H-3), 1,99 (q, 2H, J=7,0 Hz, H-13), 1,89 (t, 2H, J=7,0 Hz, H-12), [1,65 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (s, 3H)] H-11+H-16+H-17.

^{13}C-RMN (DMSO, 300MHz): δ = 164,6 (C-4+C-6), 159,7 (C-2), 134,4 (C-10), 130,6 (C-15), 124,1 (C-14), 121,6 (C-9), 100,6 (C-5), 99,8 (C-1), 38,7 (C-12), 26,1 (C-13), 25,4 (C-17), 21,6 (C-8), 19,2 (C-3), 17,5 (C-16), 15,9(C-11).

Ejemplo 5: 4-etanoiloxi-6-metil-2-pirona



Se suspenden 2,00 g (15,9 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y 1,50 ml (15,9 mmol) de anhídrido de ácido acético en 16,0 ml de tolueno y a ello se añaden 16,0 µL (0,30 mmol) de ácido sulfúrico. La suspensión se agita durante 16 h a temperatura ambiente, la conversión se controla con OC (eluyente: acetato de etilo/heptano 2:1). El sólido (corresponde al material de partida) se filtra por succión, la lejía madre se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna con acetato de etilo/heptano 2:3. Rendimiento: 1,20 g = 45,0 % del teórico

Color: amarillento

Fórmula química: $C_8H_8O_4$

Masa molar: 168, 1 g/mol

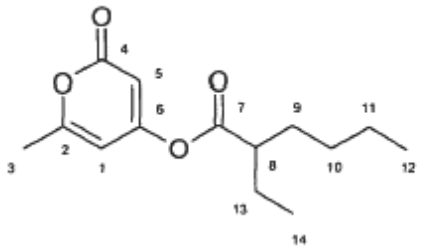
Análisis:

MS (El): miz (intensidad relativa, %) = 168 ([M+] 28)

^{1}H-RMN (DMSO, 400MHz): δ = 6,30-6,28 (m, 1 H, H-1), 6,05-6,02 (m, 1 H, H-5), 2,27 (s, 3H, H-3), 2,25-2,23 (rn, 3H, H-8).

^{13}C-RMN (DMSO, 300MHz): δ = 167,2 (C-4), 163,7 (C-2 o C-6), 163,5 (C-2 o C-6), 162,8 (C-7), 101,5 (C-5), 100,6 (C-1), 20,9 (C-8), 19,4 (C-3).

Ejemplo 6: 4-(2-etil-hexanoiloxi)-6-metil-2-pirona



Se agregan 2,50 g (19,8 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y 2,20 g (19,8 mmol) de ter.-butilato de potasio a 50,0 ml de N,N-dimetilformamida. Ahora se vierten gota a gota 3,50 g (21,8 mmol) de cloruro de ácido 2-etil-hexanoico a la suspensión amarilla oscura a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Un control de la reacción con DC (eluyente: diclorometano/metanol 9:1) muestra una conversión completa. La mezcla de reacción se mezcla con agua y éter ter.-butilmetílico (MtB-éter). Las fases se separan, la fase acuosa se extrae con MtB-éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía en columna con acetato de etilo/heptano 2:1.

Rendimiento: 4, 1 O g = 82,0 % del teórico

Color: amarillento

Fórmula química: $C_{14}H_{20}O_4$

Masa molar: 252,3 g/mol

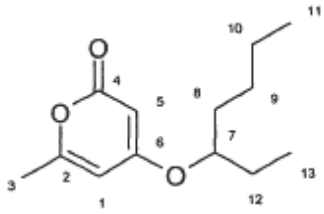
Análisis:

MS {El): m/z (intensidad relativa, %) = 252 ([M+] 7)

^{1}H-RMN (DMSO, 400MHz): δ = 6,27-6,24 (m, 1H, H-1), 6,03-6,01 (m, 1H H-5), 2,56-2,47 (m, 1 H, H-8), 2,26 (s, 3H, H-3), 1,72-1,41 (m, 4H, H-9+H-13), 1,39-1,18 (m, 4H, H-10+H-11), 0,97-0,81 {m, 6H, H-12+H-14)

^{13}C-RMN (DMSO, 300MHz): δ = 172,5 (C-4), 163,7+163,3+163,2 (C-2+C- 6+C-7), 101,4 (C-1), 101,0 (C-5), 47,4 (C-8), 31,3 (C-9), 29,5 (C-10), 25,2 (C-13), 22,5 (C-11), 20,0 (C-3), 13,8 (C-12), 11,7 (C-14).

Ejemplo 7: 4-(1-etil-pentiloxi)-6-metil-2-pirona (Ij)



Se agregam 2,50 g (19,8 mmol) de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y 3,30 ml (23,8 mmol) de trietilamina a 12,5 ml de acetonitrilo. La mezcla se calienta hasta 82 ºC y a esta temperatura se añaden 3,90 g (21,8 mmol) de 3-bromoheptano. La solución amarilla anaranjada se hierve ahora a reflujo durante 16 h. El ensayo respecto de la conversión total de la reacción se realiza por análisis de DC (diclorometano/metanol 9:1). La mezcla de reacción se concentra en el residuo en el evaporador rotatorio, la posterior purificación se produce por cromatografía en columna con acetato de etilo/heptano 2:1.

Rendimiento: 1,40 g = 31,5 % del teórico

Color: amarillento

Fórmula química: $C_{13}H_{20}O_3$

Masa molar: 224,3 g/mol

Análisis:

MS (El): m/z (intensidad relativa, %) = 224 ([M+] 15)

^{1}H-RMN (DMSO, 400MHz): δ = 5,90-5,87 (rn, 1H, H-1), 5,52 (d. 1H, J=2,2 Hz, H-5), 4,42 (quint, 1 H, J=5,9 Hz, H-7), 2,16 (s, 3H, H-3), 1,69-1,52 (m, 4H, H-8+H-12), 1,36-1,19 (m, 4H, H-9+H-10), 0,93-0,83 (m, 6H, H-11+H-13).

^{13}C-RMN (DMSO, 300MHz): δ = 170,2 (C-4), 165,3 (C-2 o C-6), 162,0 (C-2 o C-6), 101,0 (C-1), 87,9 (C-5), 80,3 (C-7), 32,5 (C-8), 27,3 (C-9), 26,1 (C-12), 22,8 (C-10), 19,7 (C-3), 13,9 (C-11), 9,3 (C-13).

Ejemplo 8: Ensayo con ADNc

El ensayo se lleva a cabo con queratinocitos epidérmicos primarios. Después de 48 horas de incubación a 37 ºC y 5% de atmósfera de CO_2, se retira el medio de cultivo (DPBS y HyQtase-Cell Detachment Solution) y se añaden las sustancias de ensayo 4-hidroxi-6-metil-2-pirona la (40 µM) y 3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona li (50 µM) en medio de ensayo (Keratinozyten Basal Medium M2 y Supplementmix). Se usa ácido retinoico todo trans como control positivo. Ahora se incuban las células a 37 ºC y bajo 5% de CO_2 durante 24 horas.

El ARNm se aísla con el kit de ensayo RNEASY Minikit de la empresa Qiagen según las instrucciones. Ahora se transcribe 1 µg de ARN con ayuda del First Strand cDNA Synthese Kit de la empresa Roche a ADNc. Los 20 µL de ADNc obtenidos se diluyen 1/10 y se mezclan 110 µL de las sondas de ADNc en cada caso con 110 µL de TaqMan™ Universal PCR Master Mix. Se pipetean 100 µL por ranura en las tarjetas Custom TaqMan™ Array Cards. Las tarjetas se cierran, se centrifugan y luego se miden con TaqMan™ 7900HT. Los valores obtenidos se normalizan. Los valores menores o iguales a -1,5 presentan una regulación hacia abajo media a fuerte de la expresión de los genes investigados.

Las influencias de hidroxi-6-metil-2-pirona la (40 µM) y 3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona li (50 µM) sobre la expresión génica de las proteínas de la envoltura celular proteica de tipo calmodulina (CALMLS), filagrina (FLG), involucrina (IVL), loricrina (LOR), repetina (RPTN), calgranulina A y B (S100A8, S100A9) y transglutaminasa 1 (TGM1) están representadas en la Tabla 1.

Tabla 1

Aplicación	CALML5	FLG	IVL	LOR
Ácido retinoico todo trans (5 µM)	-2,93	-3,20	-4,05	-7,01
la (40 µM)	-3,14	1,01	-1,76	-4,56
li (50 µM)	-2,58	-4,67	-3,82	-1,59
	RPTN	S100A8	S100A9	TGM1

Ácido retinoico todo trans (5 µM)	-2,56	-3,26	-3,49	-3,56
Ia (40 µM)	-3,33	-1,74	-2,18	-1,26
Ii (50 µM)	1,57	-2,93	-1,48	-1,56

Para la hidroxi-6-metil-2-pirona Ia (40 µM), en la Tabla se muestra en filagrina un efecto inhibidor de la producción de ARNm para el “cornified envelope [envoltura queratinizada]”. También el compuesto Ii muestra hasta la repetina una regulación hacia abajo unitaria de la expresión génica. La comparación del ácido retinoico todo trans muestra una imagen homogénea de la reducción de ARNm para todas las proteínas de envoltura celular. La disminución de la regulación de esta familia de genes es una característica típica de sustancias que presentan una acción antidiferenciadora.

Un segundo grupo de genes (Tabla 2), que es considerada codifica proteínas que están relacionadas con los compuestos de célula-célula. Se ensayan la corneodesmosina (CDSN), desmogleína 1 (DSG1), desmoplaquina (DSP) y desmocolina 3 (DSC3), los factores de regulación correspondientes están representados en la Tabla 2. La expresión de todos los genes disminuye mediante Ia y Ii. La disminución de la regulación de esta familia de proteínas es conocida para los retinoides.

Tabla 2

Aplicación	CDSN	DSC3	DSG1	DSP
ácido retinoico todo trans (µM)	-2,37	-1,23	-9,22	-1,56
4-hidroxi-6-metil-2-pirona Ia (40 µM)	-2, 14	-1,69	-1,39	-1,40
3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona Ii (50 µM)	-13,20	-1, 14	-8,20	-1,53

Los resultados del ensayo de ADNc muestran un modelo de expresión similar al ácido retinoico.

Ejemplo 9: estudio ex vivo

Del tejido abdominal de una mujer europea de 45 años, se preparan explantes histológicos con un diámetro medio de 10 mm. Las unidades de tejido se dejan en medio BEM en una atmósfera húmeda de CO_2 al 5% a 37 ºC. Se dividen los tejidos en 3 lotes de 6 explantes cada uno.

Sustancias de ensayo y toma de muestras

	Aplicación	Toma de muestras
K	-	Día 8
V	Migliol/etanol (80/20)	Día 8
P	4-hidroxi-6-metil-2-pirona Ia (1% en migliol/etanol 80/20)	Día 8

El lote K representa el control negativo. En el lote V se añade sólo el vehículo. El lote P se trata con 4-hidroxi-6-metil-2-pirona Ia (1 % en migliol/etanol 80/20). Se aplican 30 µL de las soluciones de sustancia al 1 % en miliol/etanol (80/20) usando un papel de filtro redondo y se deja actuar durante 2 horas. Las aplicaciones tienen lugar el día 0, 1, 4, 6 y 7.

El día 8, se fijan 3 unidades de tejido de cada lote en solución de Bouin. Después de 48 horas de fijación, se deshidratan las muestras por medio de Leica TP 1020 y se embeben en parafina. De los bloques de parafina se preparan con un micrótomo corte de tejido de 5 µm de espesor y se estiran en el portaobjetos Superfrost. El estudio microscópico se lleva a cabo con un microscopio Leica Ortoplan, después de haber coloreado los recortes de tejido estirados sobre el portaobjetos con coloración tricromo de Masson-Goldner. A fin de poder evaluar la acción de las sustancias, se mide el espesor de la epidermis o bien su modificación.

Resultados: el día 0, se ensayan los explantes de piel usados morfológicamente y luego se aplican típicamente la primera vez las sustancias de ensayo. Toda la morfología de los recortes de piel muestra un stratum corneum de espesor moderado.

Después de 8 días, la morfología de la piel no tratada (lote K) casi no cambió.

El tejido de piel que se expuso al vehículo (lote V) muestra sólo una leve modificación del stratum granulosum y una reducción de la paraqueratosos que está presente en la piel no tratada.

El tratamiento con sustancia Ia (lote P) induce un crecimiento moderado de la epidermis. En comparación con el vehículo, después de la acción con el compuesto Ia el día 8, se mide una epidermis un 10 % más gruesa. La red de colágeno en la dermis a lo largo de la zona dermo-epidérmica es más densa.

Ejemplo 10: Lipólisis

El estudio se lleva a cabo con adipocitos humanos normales que provienen de la biopsia abdominal de una mujer de 31 años. De la biopsia, se aísla la hipodermis y se incuba durante 30 minutos con solución de colagenasa a 37 ºC. Los adipocitos separados se lavan y se diluyen con medio de ensayo (MEM sin rojo fenol, penicilina 25 Ul/mL/estreptomicina 25 µL/mL, L-glutamina 2 mM, albúmina de suero bovino (BSA), libre de ácido graso: 0,5 % (p/v)).

Las soluciones de ensayo o la referencia cafeína se vierten en las suspensiones celulares y se incuban a 37 °C y atmósfera de CO_2 al 5% durante 2 horas. Las pironas ensayadas y las concentraciones se enumeran en la Tabla.

Después de este tiempo, se cuantifican de las muestras los ácidos grasos no estefiricados libreados. La medición se lleva a cabo con un kit de ensayo NEFA-C de la empresa Wako según las instrucciones.

Sustancias y concentraciones de ensayo para la lipólisis

Sustancia de ensayo	Concentraciones de ensayo
Cafeína	1 mM
4-metoxi-6-metil-2-pirona Ib	0,25 mM; 0,5 mM; 1 mM y 2 mM
3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona Ii	0,25 mM; 0,5 mM; 1 mM y 2 mM
4-(1-etil-pentiloxi)-6-metil-2-pirona Ij	0,25 mM; 0,5 mM; 1 mM y 2 mM

Resultados: el compuesto Ib favorece la degradación de triacilglicerina (82% de estimulación significativa a 2 mM). El compuesto Ij muestra un curso similar (57% de estimulación significativa a 2 mM). Ambas sustancias aumentan la actividad lipolítica en función de la concentración.

Los resultados para el compuesto Ii (-67 % (a 2 mM) o bien -60 % (a 1 mM)) indican que el compuesto Ii puede contrarrestar la degradación del tejido graso subcutáneo que se produce con el envejecimiento de la piel (efecto de relleno para antienvejecimiento).

Ejemplo 11: Formulación de aceite/agua

Componente / Nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Marlipal 1618/11	(1)	CETEARET-11	3
Lanette O	(2)	ALCOHOL CETEARÍLICO	7
Luvitol EHO	(3)	OCTANOATO CETEARÍLICO	5
Tegosoft TN	(4)	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	2,5
Miglyol 812 N	(1)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO / CÁPRICO	2,5
propil-4-hidroxibenzoato de 3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona	(5)	PROPILPARABENO	0,05 0,05
B			
1,2-propanodiol	(5)	PROPILENGLICOL	4
4-hidroxibenzoato de metilo	(5)	METILPARABENO	0,15
agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	ad 100
agua, desmineralizada			10
Total			100,00

Procedimiento de preparación:

Primero se calienta la fase A a 75 ºC y la fase B a 80 ºC.

Luego se vierte la fase B bajo agitación lenta a la fase A y se agita hasta que se produzca una mezcla homogénea.

Fuentes de referencia:

(1) Sasol Germany GmbH

(2) Cognis GmbH

(3) BASF AG

(4) Degussa-Goldschmidt AG

(5) Merck KGaNRona®

Ejemplo 12: Formulación de aceite/agua

Componentes / nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Marlipal 1618/11	(1)	CETEARET-11	3
Lanette O	(2)	ALCOHOL CETEARÍLICO	7
Luvitol EHO	(3)	OCTANOATO CETEARÍLICO	5
Tegosoft TN	(4)	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	2,5
Miglyol 812 N	(1)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO / CÁPRICO	2,5
4-hidroxibenzoato de propilo	(5)	PROPILPARABENO	O.O5
retinol	(3)	(2E, 4E, 6E, BE)-3,7- dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,4,6,9-tetra-1-ol	0,04
3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6- dienil)-4-hidroxi-6-metil-2-pirona (li)			0,1
B			
1,2-propanodiol	(5)	PROPILENGLICOL	4
4-hidroxibenzoato de metilo	(5)	METILPARABENO	0,15
agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	Ad 100
agua, desmineralizada			10
Total			100,00

Procedimiento de preparación:

Primero se calienta la fase A a 75 ºC y la fase B a 80 ºC. Luego se vierte la fase B bajo agitación lenta en la fase A y se agita hasta que se produzca una mezcla homogénea.

Fuentes de referencia:

(1) Sasol Germany GmbH

(2) Cognis GmbH

(3) BASF AG

(4) Degussa-Goldschmidt AG

(5) Merck KGaA/Rona®

Ejemplo 13: formulación de aceite/agua

Componentes / nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Tego Care 150	(1)	ESTEARATO DE GLICERILO, ESTEARET-25, CETET-20, ALCOHOL ESTEARÍLICO	8
Lanette O	(2)	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,5
Luvitol EHO	(3)	OCTANOATO CETEARÍLICO	5
Miglyol 812 N	(4)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	5
Parafina líquida	(5)	PARAFINA LÍQUIDA (ACEITE MINERAL)	3
AbilWax 2434	(1)	ESTEAROXI DIMETICONA	1,6
Dow Corning 200 Fluid (350 cs)	(6)	DIMETICONA	0,5
4-hidroxibenzoato de propilo	(5)	PROPILPARABENO	0,05
B			
1,2-propanodiol	(5)	PROPILENGLICOL	3
4-hidroxibenzoato de metilo	(5)	METILPARABENO	0,15
agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	Ad 100
C			
Probiol L 05018 (liposomas vacíos)	(7)	AGUA, ALCOHOL DENAT, LECITINA, GLICERINA, FOSFATO DISÓDICO	5
agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	10.000
4-hidroxi-6-metil-2-pirona			1
Total			100.00

Procedimiento de preparación:

Primero se calientan las fases A y B a 80 ºC. Luego se vierte la fase B bajo agitación lentamente en la fase A y se homogeneizan. Después de enfría y la fase C se añade a 40 ºC.

Fuentes de referencia:

(1) Degussa-Goldschmidt AG,

(2) Cognis GmbH,

(3) BASF AG,

(4) Sasol Germany GmbH,

(5) Merck KGaA/Rona®,

(6) Dow Corning,

(7) Kuhs GmbH & Co. KG

Ejemplo 14: formulación de agua/aceite

Componentes / nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A	(1)	CICLOMETICONA, DIMETICONA COPOLIOL	23,6
4-hidroxibenzoato de propilo	(2)	PROPILPARABENO	0,05
4-hidroxi-6-metil-2-pirona			1
B			
4-hidroxibenzoato de metilo	(2)	METILPARABENO	0,15
1,2-propanodiol	(2)	PROPILENGLICOL	35,9
agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	ad 100
Total			100,00

Procedimiento de preparación:

Primero se disuelve la fase B y luego se agrega la fase A . El pH se ajusta a un valor de pH = 6.0 con una solución de hidróxido de sodio o con ácido cítrico.

Fuente de referencia:

(1) Dow Corning (2) Merck KGaA/Rona®

Ejemplo 15: 0/W Anti-aging Creme [crema antienvejecimiento O/W] con UV A/8 Schutz

Componentes / nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Eusolex®2292	(1)	ETILHEXIL METOXICINNAMATO, BHT	3
Eusolex® 4360	(1)	BENZOFENONA-3	0,5
Tego Care 150	(2)	ESTEARATO DE GLICERILO, ESTEARET-25, CETET-20, ALCOHOL ESTEARÍLICO	8
Lanette O	(3)	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,5
Luvitol EHO	(4)	OCTANOATO CETEARÍLICO	5
Migliol 812 N	(5)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	5
Parafina líquida	(1)	PARAFINA LÍQUIDA (ACEITE MINERAL)	3
Abil-Wax 2434	(2)	ESTEAROXI DIMETICONA	1,6
Dow Corning 200 Fluid (350 cs)	(6)	DIMETICONA	0,5
4-hidroxibenzoato de propilo	(1)	PROPILPARABENO	0,05
3-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6- dienil)-4-hidroxi-6-metil-2- pirona (li)			1
B			
1,2-propanodiol	(1)	PROPILENGLICOL	3

sal sódica de 4-hidroxibenzoato de metilo	(1)	SODIO	0,17
agua, desmineralizada		METILPARABENO AQUA (AGUA)	Ad 100
Total			100,00

Procedimiento de preparación:

Primero se mezclan las fases A y B por separado y se calientan a 80 ºC. Luego se vierte la fase B lentamente bajo agitación a la fase A. Se enfría homogeneizado a temperatura ambiente.

Fuentes de referencia:

(1) Merck KGaNRona®,

(2) Degussa-Goldschmidt AG,

(3) Cognis GmbH,

(4) BASF AG,

(5) Sasol Germany GmbH,

(6)

Ejemplo 16: crema anticelulitis

Componentes	%
A	
Alcohol cetílico	2
Estearato de glicerilo	5
Triglicérido caprílico/cáprico	8
Palmitato de isopropilo	9
4-metoxi-6-metil-2-pirona	1
B	
Glicerina	3
Conservantes (germabeno ll)	0,8
Agua, desmineralizada	Ad100

Procedimiento de preparación:

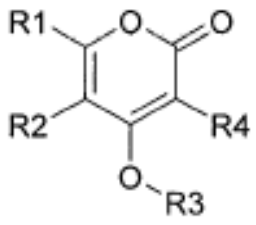
Primero se disuelve la fase B y luego se vierte en la fase A. El valor de pH se regula con lejía de sosa o bien ácido cítrico a un valor pH = 6,0.

Aplicación:

Dos veces por día bajo masaje vigoroso, aplicar sobre la piel; realizar movimientos circulares y hacia arriba y hacia abajo. El tratamiento se puede realizar tanto en muslos como también en nalgas y vientre.

REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico de al menos un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

R1 representa un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

R2 representa

- H,

R4 representa

- H,

- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado o

- un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles,

R3 representa un radical seleccionado de

- H,

- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

- un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles, en donde el grupo alquenilo también puede estar sustituido con uno o varios grupos cicloalquilo C3 a C12 saturados o insaturados,

- grupo alquinilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces triples,

- grupo cicloalquilo C3 a C12 saturado o insaturado, en donde

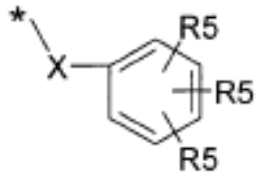
los anillos pueden estar cada uno también puenteados por grupos -(CH2)n- con n = 1 a 3,

- un radical acilo de la fórmula -C(=O)-R6,

R6 representa

- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

- un radical de la fórmula (II)



(II),

en donde X representa alquileno C1 a C6 lineal o ramificado o alquenileno C2 a C6 lineal o ramificado y los radicales R5 están seleccionados, de modo independiente entre sí, de H, OH, alquilo C1 a C6 lineal o ramificado u O-(alquilo C1 a C6) lineal o ramificado,

para el cuidado, conservación o mejora del estado general o del fenotipo de la piel o el cabello.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la prevención, reducción o combate de celulitis o de signos de celulitis y/o para la reducción de acumulación de grasa localizada.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la prevención o el combate de procesos de envejecimiento inducidos por el tiempo y/o la luz de la piel o el cabello.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3 para la prevención o la reducción de irregularidades de la piel, tales como arrugas, líneas delgadas, piel áspera o piel de poro grande.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 para la estimulación de la lipólisis.

6. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R1 representa un grupo alquilo C1 a C6 lineal o ramificado.

7. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R4 representa H o un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles.

8. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R3 representa un radical seleccionado de

- H,

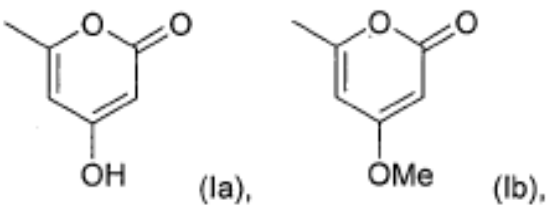
- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

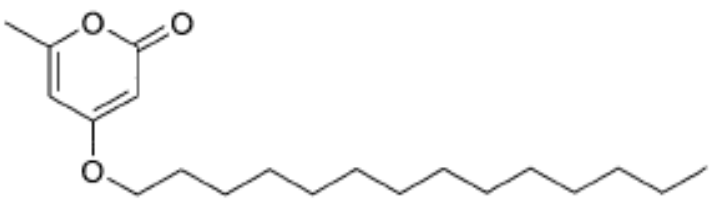
- un grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles, en donde el grupo alquenilo también puede estar sustituido con uno o varios grupos ciclohexilo saturados o insaturados,

- un radical acilo de la fórmula -C(=O)-R6.

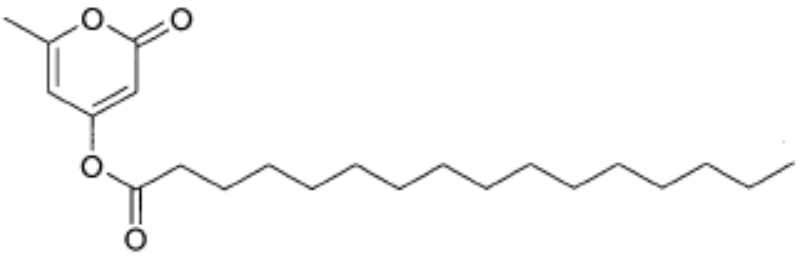
9. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque los radicales R5 están seleccionados, de modo independiente entre sí, de H, OH o O-(alquilo C1 a C6) lineal o ramificado.

10. Uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de los compuestos de la fórmula (Ia) a (Ij)

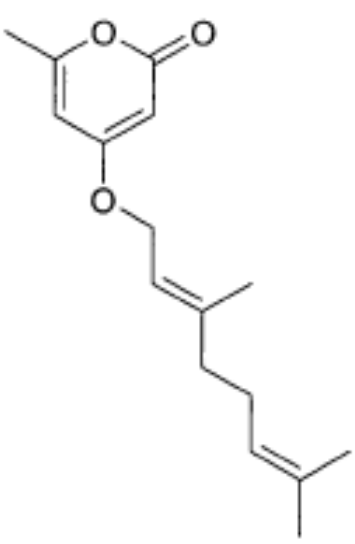




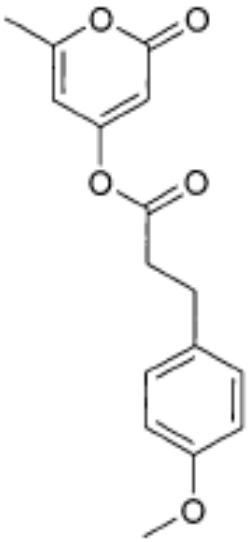
(Ic),



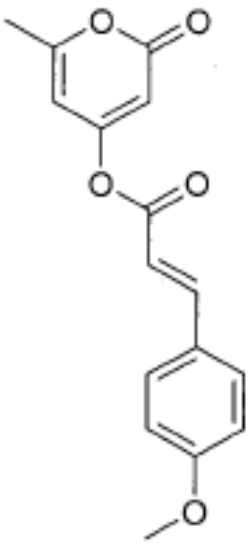
(Id),



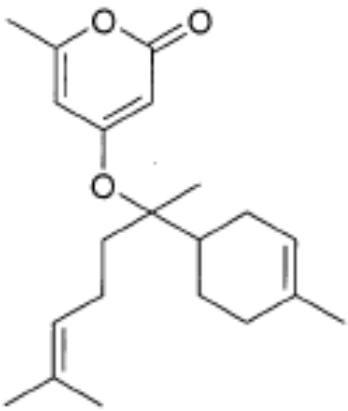
(Ie),



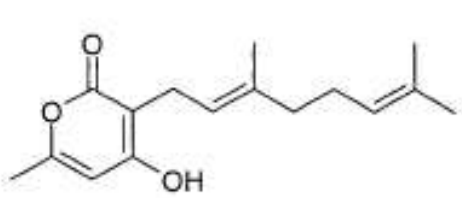
(If),



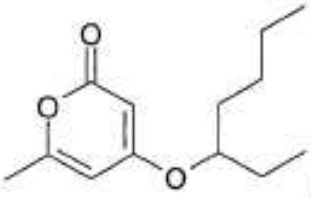
(Ig),



(Ih),

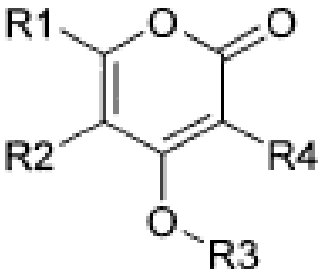


(ii),



(ij).

11. Preparación cosmética o farmacéutica o un alimento que contiene al menos un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

R1 representa un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

R2 representa

- H,

R4 representa

- H,

- un grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado o

- grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles,

R3 representa un radical seleccionado de

- H,

- grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

- grupo alquenilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces dobles, en donde el grupo alquenilo también puede estar sustituido con uno o varios grupos cicloalquilo C3 a C12 saturados o insaturados,

- grupo alquinilo C2 a C20 lineal o ramificado con uno o varios enlaces triples,

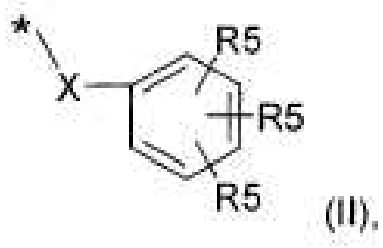
- grupo cicloalquilo C3 a C12 lineal o ramificado, en donde los anillos pueden estar cada uno también puenteados por grupos $-(CH_2)_n-$ con n = 1 a 3,

- un radical acilo de la fórmula -C(=O)-R6,

R6 representa

- grupo alquilo C1 a C20 lineal o ramificado,

- un radical de la fórmula (II)



(II),

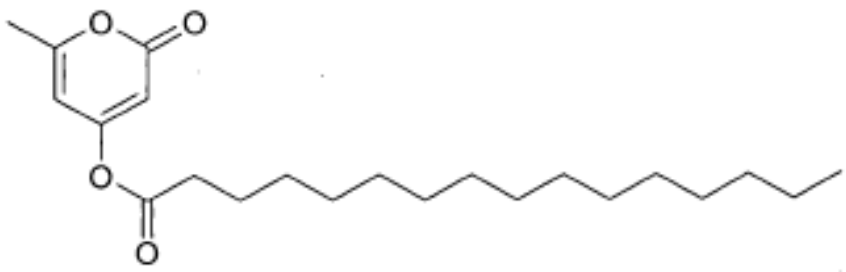
en donde X representa alquileno C1 a C6 lineal o ramificado o grupo alquenileno C2 a C6 lineal o ramificado y los radicales R5 están seleccionados, de modo independiente entre sí, de H, OH, alquilo C1 a C6 lineal o ramificado o grupo O-(alquilo C1 a C6) lineal o ramificado,

y al menos un vehículo apropiado para aplicaciones tópicas o para alimentos,

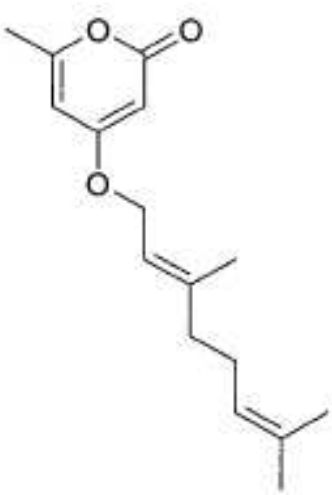
12. Preparación de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el al menos un compuesto de la fórmula (I) está contenido en una cantidad del 0,01 al 20 % en peso.

13. Procedimiento para la producción de una preparación de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) se mezcla con un vehículo apropiado para aplicaciones tópicas o para alimentos.

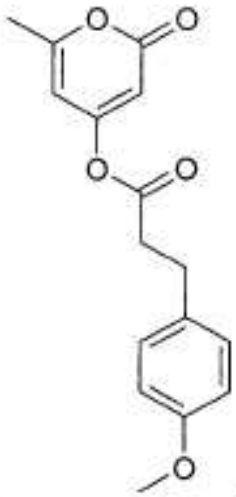
14. Compuestos de la fórmula (Id) a (Ij)



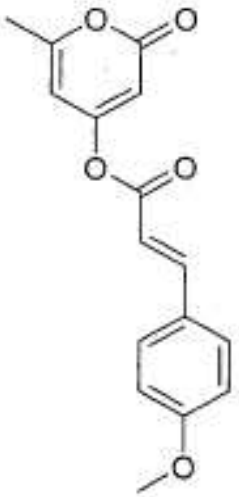
(Id),



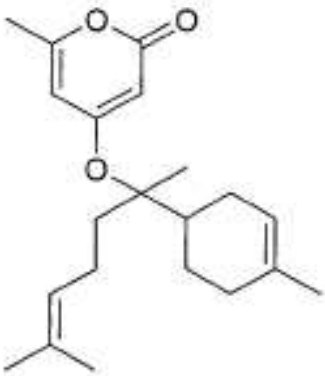
(Ie),



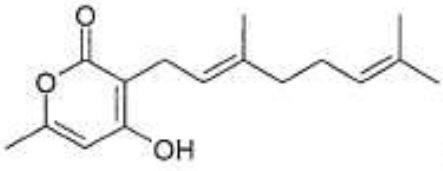
(If),



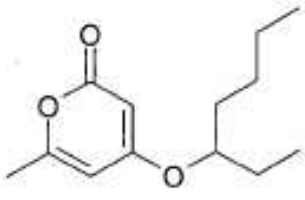
(Ig),



(Ih),



(Ii),



(Ij).