

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 426**

51 Int. Cl.:

A61K 8/46 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)
C07C 323/41 (2006.01)
C07C 323/42 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)
C07C 323/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016 E 16173951 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3103436**

54 Título: **Compuestos derivados del ácido 3-(alquiltio)propenoico, y su aplicación en cosmética**

30 Prioridad:

12.06.2015 FR 1555368

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

15.02.2019

73 Titular/es:

**EXSYMOL (100.0%)
4, Avenue Albert II
98000 Monaco, MC**

72 Inventor/es:

SEGUIN, MARIE-CHRISTINE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 700 426 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados del ácido 3-(alquiltio)propenoico, y su aplicación en cosmética.

5 La presente invención tiene como objeto una familia de compuestos conjugados derivados del ácido 3-(alquiltio)propenoico, así como sus utilidades en cosmética como agente fotoprotector de la radiación solar. La invención se refiere asimismo a unas composiciones cosméticas destinadas a la fotoprotección de la piel o de los faneros.

10 Al lado de sus efectos benéficos (soporte a la producción de vitamina D y de melatonina, antidepresivo, bienestar, etc.), el sol genera asimismo en el plano cutáneo de los daños, a corto y largo plazo: eritema, envejecimiento acelerado de los tejidos, fotodermatosis, carcinomas, melanomas (Ichihashi M. *et al*, Toxicology, 2003, vol. 189, pp. 21-39). Y entre las diferentes familias de rayos que alcanzan la superficie de la tierra, la radiación ultravioleta, limitada a las radiaciones ultravioletas de tipo A (λ 320-400 nm, UV-A) o B (λ 290-320 nm, UV-B), ha sido identificada como el origen de tales daños.

15 La piel dispone sin embargo de sistemas intrínsecos de defensa que le permiten luchar contra las agresiones del sol. Así, bajo el efecto de la radiación solar, ya se expresa una fotoprotección llamada natural o interna, asegurada por una producción de pigmentos melánicos fotoprotectores, o también por un espesamiento de la capa córnea con un mayor número de capas de queratinocitos en la epidermis. El ácido trans-urocánico, metabolito de la histidina, presente en concentración importante en las capas superiores de la epidermis y en particular en la capa córnea, participa también en esta fotoprotección natural expresando un papel protector endógeno con respecto a la acción deletérea de los UV-B (Barresi C. *et al*, J. Invest. Dermatol., 2011, vol. 131, pp. 188-194).

20 De manera extrínseca, una protección de la piel contra la radiación solar puede ser también inducida (Lacour *et al*, Annales de Dermatologie et Vénérologie, 2007, vol. 134, pp. 18-24). En general, una fotoprotección de este tipo, calificada de artificial por oposición a la fotoprotección natural, está asegurada por unos medios externos que comprenden, además del porte de vestidos que recubren, la aplicación tópica de productos cosméticos fotoprotectores. Estos productos o preparaciones contienen lo más a menudo, solubilizadas o dispersadas en un excipiente, unas sustancias protectoras que se pueden clasificar en tres grandes categorías: las pantallas, cuya acción prevé reflejar el conjunto de las radiaciones solares y por consiguiente impedir su penetración en la piel; los filtros, cuya acción prevé absorber una parte de las radiaciones solares, generalmente las radiaciones ultravioletas A (320-400 nm) y B (290-320 nm) y después liberar la energía fotónica absorbida por intercambio térmico con la piel; y por último los agentes fotoprotectores denominados activos por oposición a las pantallas y filtros, y que son en general unas sustancias capaces de atrapar las especies reactivas del oxígeno ("EOR" o "ROS" en inglés) formadas cuando las radiaciones son absorbidas por las moléculas naturalmente presentes en la piel (mecanismo de foto-sensibilización).

25 Unas preparaciones tópicas de este tipo están caracterizadas en general por un factor de protección solar ("FPS" en francés o "SPF" en inglés por "Sun Protección Factor"), indicador del nivel de protección contra el eritema solar (golpe de calor), adaptado a unas condiciones de radiación solar y unos fototipos de piel particulares. Para las fórmulas anti-solares con fuerte FPS, están asociados pantallas y filtros.

30 Las pantallas en este tipo de preparaciones son la mayoría del tiempo unas sustancias inertes de origen mineral (polvos: óxido de zinc, dióxido de titanio, etc.). Su utilización en productos de protección solar es sin embargo difícil, con la aparición de rastros blancos en la aplicación. Una presentación en estado de nanopartículas mejora la explotación de estas pantallas, aunque su seguridad de empleo bajo esta forma es puesta en duda desde hace algunos años por un riesgo potencial de penetrar la piel.

35 Los filtros químicos orgánicos son generalmente de origen sintético, alternativamente de origen natural cuando se trata de aceites o de extractos procedentes de especies vegetales. Su eficacia se reduce a un efecto absorbente de la luz ultravioleta debido a la presencia estructural de grupos cromóforos capaces de absorber y luego de disipar radiaciones luminosas de longitud de onda determinada. Los grupos cromóforos en estos filtros químicos son casi sistemáticamente unos compuestos portadores de un núcleo aromático mono- o policíclico (fenilo, benzilo, benzilideno, benzoilo, naftilo, antraceno, etc.) conjugado con unos grupos carbonilos o unos sistemas insaturados alifáticos para una mayor deslocalización de los electrones bajo el efecto de las radiaciones absorbidas (estado excitado), antes del volver a un estado estable con disipación de la energía fotónica recibida y/o reemisión de una radiación menos peligrosa (infrarrojo por ejemplo).

40 Así, se pueden citar, entre estos filtros químicos cromóforos que pertenecen al estado de la técnica (Rai R. *et al*, Indian J. Dermatol., 2012, vol. 57(5), pp. 335-342), disponibles comercialmente, los siguientes compuestos cuyo espectro de absorción es más bien específico de los UV-B:

45 - los derivados ésteres del ácido para-aminobenzoico (PABA) tales como el 2-etilhexil-4-dimetilaminobenzoato (padimato O),

- los derivados del ácido metoxicinámico tales como los octil metoxicinamato (octinoxato u OMC) y 2-etoxietilmetoxicinamato (cinoxato),
- los derivados del ácido salicílico tales como los etilhexilsalicilato (octisalato) y trolamina salicilato,
- el 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenil-2-propenoato (octocrileno),
- el ácido fenil-benzimidazol sulfónico (ensulizole).

Se pueden citar también los siguientes compuestos cuyo espectro de absorción es más bien específico de los UV-A:

- los derivados del dibenzoilmetano tal como el butil metoxidibenzoilmetano (avobenzona),
- el ácido tereftalideno dialcanfor sulfónico (ecamsule o Méxoryl SX®).

Se pueden citar por último los siguientes compuestos cuyo espectro de absorción es más amplio (radiaciones UV-B + UV-A):

- benzofenonas tales como las benzofenona-3 (oxibenzona), y benzofenona-8 (dioxibenzona),
- derivados hidroxibenzotriazoles,
- nuevas triazinas tales como las benzoxazinas (Brugè *et al*, Plos One, 2014, 9, e83401).

Para muchos de estos filtros orgánicos, escogidos ante todo por los criterios físico-químicos (FPS, espectro de absorción, persistencia en la superficie cutánea) se desprende, más allá de potenciales problemas alérgicos (alergias de contacto, foto-alergias, picazones) reportados sin embargo estos últimos años (Uter W. *et al*, Contact Dermatitis, 2014, vol. 71, pp. 162-9), que no se ha informado todavía sobre la inocuidad fotoquímica de estos agentes cromóforos, en particular sobre sus productos de degradación tales como los productos de foto-isomerización.

Más recientemente, se han desarrollado otras estrategias de protección con la introducción en las fórmulas anti-solares de agentes activos tales como enzimas de reparación del ADN, y sobre todo compuestos antioxidantes tales como las vitaminas C y E, o polifenoles (Matsui M.S. *et al*, J. Invest. Dermatol., 2009, vol. 14, pp. 56-59). El interés por esta estrategia ha sido reforzado por la reciente puesta en evidencia de la capacidad de las radiaciones visible (400-700 nm) e infrarrojo cercano (700-1440 nm) para inducir la formación de ROS en la piel (Liebel F., *et al*, J. Invest. Dermatol., 2012, vol. 132, pp. 1901-1907; Schroeder P. *et al*, Exp. Gerontol., 2008, vol. 43, pp. 629-632). Aquí también, la incorporación de estos ingredientes activos en fórmulas tópicas lo cual plantea problemas: falta de estabilidad, coste, y sobre todo una formación en contacto con el oxígeno, o con sus especies reactivas, de subproductos cuya toxicología es a menudo desconocida.

En consecuencia, teniendo en cuenta estos diferentes elementos, la solicitante se ha esforzado en identificar nuevos compuestos fotoprotectores con objetivo cosmético tópico que ofrece una protección de amplio espectro contra la radiación solar, con como objetivo concomitante concebir unos productos que no formen subproductos de degradación o de foto-conversión que puedan ser mal tolerados por la piel. En la actualidad resulta de importancia primordial en la industria cosmética o dermocosmética aportar la prueba de la inocuidad de las sustancias de interés, pero asimismo de la inocuidad de los subproductos de reacción que resultan de la actividad cosmética prevista.

Para alcanzar estos objetivos, la solicitante se ha interesado originalmente por un compuesto antioxidante azufrado, el ácido 3-metiltiopropenoico (TMPA), que se encuentra en ciertas plantas en forma de conjugados, tal como el conjugado amida del ácido *trans*-3-metiltiopropenoico (E-TMPA) y de la etanolamina, aislado en semillas de plantas leguminosas y para el cual se ha vinculado un potencial antiinflamatorio (Ikegami F. *et al*, Chem. Pharm. Bull., 1989, vol. 37, pp. 1932-1933).

Luego, durante una investigación estructura-actividad que prevé optimizar el poder antioxidante de conjugados del TMPA, la solicitante ha descubierto que un panel de conjugados originales de tipo amida obtenidos a partir del estereoisómero no natural del TMPA, el ácido *cis*-3-metiltiopropenoico (Z-TMPA), preparado estereoselectivamente (Faria de Medeiros E. *et al*, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1991, n° 11, pp. 27525-2730), presentaba una capacidad inesperada para absorber tan eficazmente la radiación UV-B y para disipar la energía adquirida isomerizándose para producir su estereoisómero de configuración *trans*. A continuación, la solicitante ha observado que esta particularidad se acompañaba de la propiedad de oponerse a la isomerización fotoinducida endógena del fotoprotector natural evocado en preámbulo anteriormente, el ácido *trans*-urocánico. Esto tiene la ventaja de preservar la actividad protectora de este sistema intrínseco de defensa de la piel, pero sobre todo de oponerse a los efectos negativos relacionados con la foto-isomerización del ácido *trans*-urocánico. En efecto, está bien establecido actualmente que su comportamiento como "natural sunscreen" (absorción de la

energía luminosa) conduce al ácido *trans*-urocánico (o "E-UCA") a transformarse en ácido *cis*-urocánico (o "Z-UCA") para el cual desfavorablemente, y viniendo a deshacer los beneficios del E-UCA, se atribuye un comportamiento pro-oxidante responsable de daños intracelulares y en particular del ADN (Mc Loone P. *et al*, J. Invest. Dermatol., 2005, vol. 124, pp. 1071-1074; Gibbs N.K. *et al*, J. Invest. Dermatol., 2011, vol. 131, pp. 14-17 y referencias citadas). El Z-UCA está implicado desfavorablemente asimismo en el efecto supresor de la radiación ultravioleta sobre el sistema inmunitario, traducándose este tipo de "inmunosupresión UV-inducida" a nivel cutáneo en una falta en la respuesta inmune a los agentes sensibilizantes, una sensibilidad incrementada a las infecciones así como un riesgo aumentado de cánceres cutáneos (Poon T.S.C. *et al*, J. Invest. Dermatol., 2003, vol. 121, pp. 184-190). Luchar contra la inmunosupresión inducida por las radiaciones ultra-violetas es además en la actualidad otro objetivo principal en fotoprotección, y a este título se ha definido un índice de protección inmune ("IPF" en inglés) (Wolf P. *et al*, J. Invest. Dermatol., 2003, vol. 121, pp. 1080-1087) que se menciona en ciertas fórmulas antisolares.

De manera global, el panel identificado de conjugados originales de tipo amida derivados del ácido *cis*-3-metilpropenoico responde al objetivo de aportar con total seguridad una protección amplia contra la radiación solar, debido a:

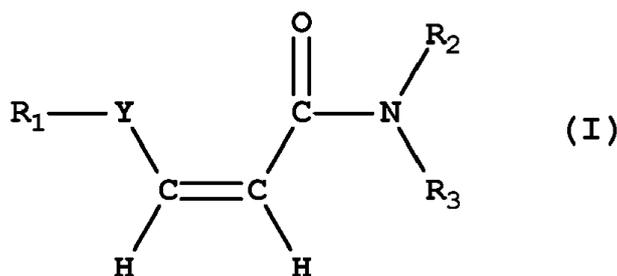
- un poder antioxidante, que les permite oponerse al estrés oxidativo generado por las reacciones de fotosensibilización que implican cromóforos endógenos (porfirinas, quinonas, flavinas, etc.) y radiaciones tan diversas como las ultravioletas, el visible y el infrarrojo cercano. Este efecto es capaz así de oponerse a la formación de hidroperóxidos (SqOOH) formados por reacción del oxígeno singulete sobre el escualeno [véase el ensayo 1 siguiente]. Se opone también al estrés oxidativo intracelular inducido por la producción de "cis-UCA" según unos primeros resultados del estudio. Más ampliamente y de interés en el contexto de una inocuidad buscada de los subproductos de reacción, se subraya que este poder antioxidante conduce a unas formas oxidadas del radical tioéter de los conjugados según la invención, sucesivamente un sulfóxido y una sulfona, ambos bien tolerados por las células cutáneas [véase el ensayo 2 siguiente];
- una capacidad para mejorar la supervivencia de células epidérmicas (línea celular de queratinocitos inmortalizados "HaCaT") expuestas a unas dosis citotóxicas de UV-B, y esto de modo dosis-dependiente y desde la utilización de concentraciones pequeñas en sustancia activa [véase el ensayo 3 siguiente];
- una capacidad para absorber en gran medida, tal como un filtro, la radiación ultravioleta B, y después para disipar la energía absorbida isomerizándose en un derivado desprovisto de toxicidad [véase el ensayo 4 siguiente], y sin la génesis de una actividad indeseable contrariamente al ácido urocánico por ejemplo. Este tipo de comportamiento encuentra por añadidura un interés reforzado cuando el metabolito foto-inducido es un compuesto "natural-idéntico" debido a su presencia identificada en el estado natural;
- por último, la propiedad de oponerse a la isomerización foto-inducida del ácido *trans*-urocánico, lo cual permite limitar *in fine* los efectos inmunosupresores de la irradiación ultravioleta [véase el ensayo 5 siguiente].

Con respecto al estado de la técnica, la técnica anterior revela, según le consta a la solicitante, una misma fotoisomerización con retención de la actividad de interés para derivados bencilideno alcanfor utilizados como filtro ultravioleta en unas preparaciones antisolares (Beck I. *et al*, Int. J. Cosmetic Science, 1981, vol. 3, pp. 139-152). Pero estos derivados del alcanfor permanecen estructuralmente alejados de los que constituyen el objeto de la presente invención.

Con respecto a la inhibición de la conversión UV-inducida del ácido *trans*-urocánico en ácido *cis*-urocánico inmunosupresor, figuran en el estado de la técnica unos agentes anunciados "inmunoprotectores", tales como los ácidos fenilbenzimidazol-sulfónicos (Hurks H.M.H *et al*, J. Invest. Dermatol., 1997, vol. 109, pp. 699-703), unos cinamatos, benzofenonas y otros dibenzoilmetanos (Fillay-Jones J.J. *et al*, Mutación Res., 1998, vol. 422, pp. 155-159), etc., todos de nuevo estructuralmente alejados de aquéllos que constituyen el objeto de la presente invención.

Por otro lado, más allá de estos aspectos, se puede señalar una técnica anterior con unos compuestos portadores también de un motivo tiopropenamida, de intereses múltiples (patentes US nº 5.464.832 y EP 0 410 726; patentes US nº 5.300.672 y US nº 3.914.301). En estos últimos documentos, los compuestos previstos muestran sin embargo distintamente virtudes antimicrobianas, fungicidas, bactericidas y biocidas.

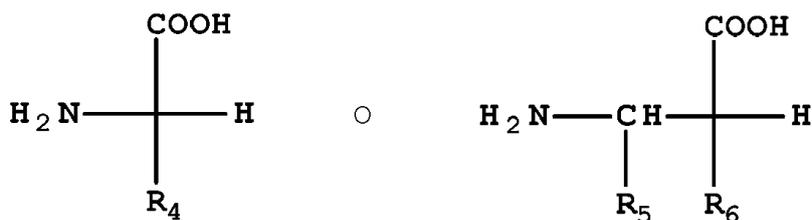
La invención tiene por lo tanto como primer objeto una familia de conjugados *cis* o (Z)-isómeros obtenidos puros por reacción de acoplamiento entre el ácido (Z)-3-(alquiltio)propenoico y unas alquilaminas primarias o secundarias o también una selección de aminoácidos polares no ionizables e hidroxilados, caracterizada por que dicha familia está representada por la fórmula general (I) siguiente:



en la que:

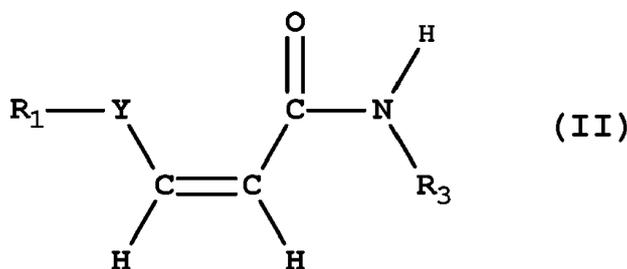
- 5
- Y = S o SO;
 - R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
 - R₂ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
 - R₃ es:
- 10
- un radical alquilo de C₁-C₁₈, un radical alqueno de C₃-C₁₈, un radical alquino de C₃-C₄, siendo dicho radical alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado, y estando opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo;
- 15
- la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de entre la tirosina, la hidroxiprolina, la serina y sus análogos homoserina e isoserina, la treonina y sus análogos homotreonina e isotreonina.

El experto en la materia no tendrá ningún problema en identificar la cadena lateral de dichos aminoácidos. Estos aminoácidos están representados por una de las formulas siguientes:



- 20
- que corresponden a la tirosina (R₄ = 4-hidroxifenilmetilo), a la serina (R₄ = CH₂-OH) y sus análogos homoserina (R₄ = CH₂-CH₂-OH) e isoserina (R₅ = H y R₆ = OH), a la treonina (R₄ = CH(OH)-CH₃) y sus análogos homotreonina R₄ = -CH₂-CH(OH)-CH₃) e isotreonina (R₅ = CH₃, R₆ = OH). Estos aminoácidos pueden estar
- 25
- definidos también por un número de registro en un banco de datos (hidroxiprolina, CAS n° 51-35-4).

Según un modo de realización preferido de la invención, los conjugados (Z)-isómeros según la invención están representados por la fórmula (II) siguiente:



- 30
- en la que:
- 35
- Y = S o SO;
 - R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
 - R₃ es un radical alquilo de C₁-C₄, un radical alqueno de C₃-C₄, un radical alquino de C₃-C₄, siendo dicho radical alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado,
- 40
- y estando opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo.

Ventajosamente, los conjugados, (Z)-isómeros de fórmula (I) o (II) son tales que Y = S.

Ventajosamente, los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) o (II) son tales que R₁ es un radical metilo.

Ventajosamente, los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) o (II) son tales que R₃ es un radical etilo, sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o un grupo dihidroxifenilo. Así, a título de ejemplo de alquilaminas implicadas en la reacción de acoplamiento con el ácido *cis*-3-metilpropenoico (Z-TMPA), se pueden citar la etanolamina, la tiramina, una catecolamina tal como la dopamina, la adrenalina o la noradrenalina.

A título de ejemplos no limitativos de conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) o (II), se pueden citar los siguientes compuestos para los cuales el producto de foto-isomerización inducido está naturalmente presente en las plantas:

- el (Z)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(metiltio)propenamida
- el (Z)-N-(4-hidroxifenil)-3-(metiltio)propenamida.

A día de hoy y según le consta a la solicitante, los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) anteriores son nuevos excepto los compuestos 2-*cis*-entadamida A, isopenangina, N-etil-*cis*-3-butilmercaptoacrilamida y N-etil-*cis*-3-metilmercaptoacrilamida.

Los conjugados de fórmula (I) pueden ser sintetizados según el procedimiento de obtención siguiente puesto a punto por la solicitante:

- i/ preparación estereoselectiva del ácido (Z)-3-tiocianatopropenoico por reacción de ácido propiólico sobre el tiocianato de potasio;
- ii/ reacción de alquilación a baja temperatura del ácido (Z)-3-tiocianatopropenoico según i/ por medio del yoduro de alquilo, preferentemente el yoduro de metilo, y obtención del sintón resultante ácido (Z)-3-(alquiltio)propenoico, preferentemente el ácido (Z)-3-metilpropenoico;
- iii/ reacción de acoplamiento a temperatura ambiente entre el ácido (Z)-3-alquiltiopropenoico según ii/, preferentemente el ácido (Z)-3-metilpropenoico, y una alquilamina primaria o secundaria o un aminoácido polar, preferentemente una alquilamina primaria lineal o ramificada y aún más preferentemente la etanolamina o la tiramina, y obtención de los derivados conjugados resultantes, preferentemente las (Z)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(metiltio)propenamida y (Z)-N-(4-hidroxifenil)-3-(metiltio)propenamida, efectuándose el acoplamiento con la ayuda de un agente de acoplamiento muy conocido por el experto en la materia, preferentemente la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, y de un activador de la función carboxílica del sintón ácido (Z)-3-alquiltiopropenoico, también bien conocido por el experto en la materia, preferentemente el hidroxibenzotriazol.

Estos conjugados (Z)-isómeros se presentan en forma sólida pulverulenta, soluble en medio alcohólico, estable tanto en polvo como en solución en un período superior a 28 días.

Dichos conjugados (Z)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(metiltio)propenamida y (Z)-N-(4-hidroxifenil)-3-(metiltio)propenamida presentan las características físico-químicas y espectrales siguientes:

- (Z)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(metiltio)propenamida

R_f = 0,40 (CHCl₃/MeOH, 90:10);

p.f. = 112°C;

¹H RMN (CD₃OD): δ = 2,32 ppm (s, 3H, CH₃), 3,31 (t, 2H, J = 6 Hz, CH₂-NH), 3,60 ppm (t, 2H, J = 6 Hz, CH₂-OH), 5,89 ppm (d, 1H, J = 10 Hz, CH=), 6,93 ppm (d, 1H, J = 10 Hz, CH=);

¹³C RMN (CD₃OD): δ = 19,2 ppm (CH₃), 42,8 ppm (N-CH₂), 61,8 ppm (CH₂-O), 115,9 ppm (=CH), 148,6 ppm (=CH-S), 169,2 ppm (C=O).

- (Z)-N-(4-hidroxifenil)-3-(metiltio)propenamida

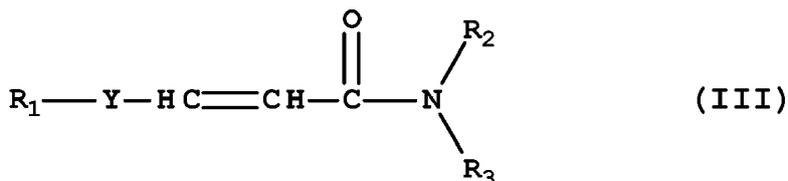
R_f = 0,35 (Tolueno/acetona/ácido acético, 100:50:2);

p.f. = 132°C;

¹H RMN (CD₃OD): δ = 2,31 ppm (s, 3H, CH₃-S), 2,69 (t, 2H, J = 7,5 Hz, CH₂-Ph), 3,35 ppm (t, 2H, J = 7,5 Hz, CH₂-N), 5,83 ppm (d, 1H, J = 10 Hz, CH=), 6,90 ppm (d, 1H, J = 10 Hz, CH=), 6,70 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz, C_{Ph}-H), 7,02 ppm (d, 2H, J = 8,5 Hz, C_{Ph}-H);

5 ¹³C RMN (CD₃OD): δ = 19,2 ppm (CH₃-S), 35,9 ppm (CH₂-Ph), 42,2 ppm (CH₂-N), 116 ppm (CH=), 116,2 ppm (fenol), 130,7 ppm (fenol), 131,3 ppm (fenol), 148,4 ppm (CH=), 156,9 ppm (fenol), 169 ppm (C=O).

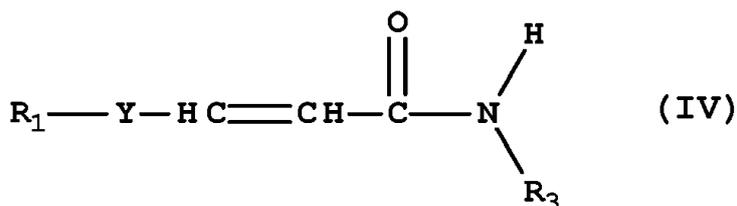
10 Según un segundo aspecto, la invención se extiende asimismo a una composición, de uso cosmético o dermocosmético, destinada a la fotoprotección, y en particular de la piel o de los faneros. Esta composición comprende en asociación con cualquier adyuvante fisiológicamente compatible con la piel o los faneros, a título de ingrediente activo principal, un compuesto de fórmula general (III) siguiente:



15 en la que:

- Y, R₁, R₂ y R₃ son tal como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

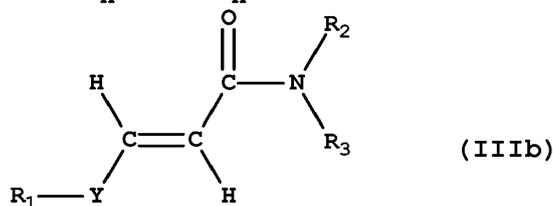
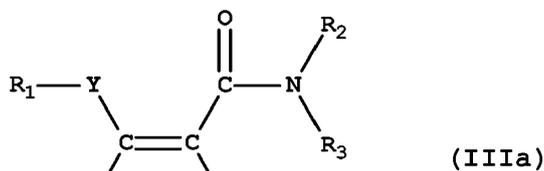
20 De manera ventajosa, la composición cosmética o dermocosmética según la invención comprende, a título de ingrediente activo principal, un compuesto de fórmula (IV):



25 en la que:

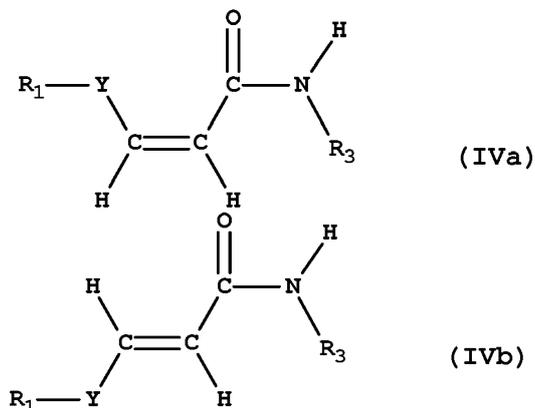
- Y = S o SO;
- R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
- 30 - R₃ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo.

35 La fórmula general (III) engloba a la vez los isómeros Z de fórmula (IIIa), los isómeros E de fórmula (IIIb), y las mezclas, preferentemente racémicas, de estos isómeros:



40 De la misma manera, la fórmula ensayo general (IV) engloba a la vez los isómeros Z de fórmula (IVa), los

isómeros E de fórmula (IVb), y las mezclas, preferentemente racémicas, de estos isómeros:



5

En el marco de la presente invención, se entiende por "ingrediente activo principal" una sustancia activa capaz de oponerse a los efectos deletéreos de la radiación solar.

10 Ventajosamente, la cantidad de compuesto de fórmula general (III) o (IV) en las composiciones previstas están comprendidas entre el 0,001% y el 0,1% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre el 0,005% y el 0,05% en peso.

15 En términos de concentración molar recomendada en compuesto de fórmula general (III) o (IV) en las composiciones previstas, ésta está comprendida ventajosamente entre 0,05 y 5 mM, preferentemente entre 0,25 y 2,5 mM tal como se ilustra por los ensayos siguientes.

Ventajosamente, el compuesto de fórmula general (III) o (IV) es tal que Y = S.

20 Ventajosamente, el compuesto de fórmula general (III) o (IV) es tal que R₁ es un radical metilo.

25 Ventajosamente, el compuesto de fórmula general (III) o (IV) es tal que R₃ es un radical etilo, sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo. Así, a título de ejemplo de alquilaminas primarias o secundarias correspondientes implicadas en la reacción de acoplamiento con los ácidos Z-TMPA y E-TMPA, se pueden citar la etanolamina, la tiramina, una catecolamina tal como la dopamina, la adrenalina o la noradrenalina.

30 Muy particularmente en las composiciones según la invención, el compuesto de fórmula general (III) o (IV) es un conjugado (Z)-isómero de fórmula (IIIa) o, respectivamente, (IVa) anterior derivado del ácido (Z)-3-(alquiltio)propenoico.

De manera particularmente ventajosa, las composiciones de la invención comprenden, a título de ingrediente principal, el (Z)-N-(2-hidroxiethyl)-3-(metiltio)propenamida o el (Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida.

35 Las composiciones según la invención están adaptadas para una administración por vía tópica cutánea, presentadas bajo cualquier forma utilizada normalmente para este tipo de administración. A título indicativo y no limitativo, las composiciones pueden presentarse en forma de suspensiones, lociones, cremas, geles acuosos o hidroalcohólicos, polvos y emulsiones múltiples que pueden ser eventualmente unas microemulsiones o unas nanoemulsiones, etc.

40 Las composiciones según la invención pueden contener como adyuvante fisiológicamente aceptable por lo menos un coadyuvante conocido por el experto en la materia y aceptable en los campos cosméticos o dermatocósméticos, seleccionado de entre los aceites, las ceras, los elastómeros de silicona, los tensioactivos, los cotensioactivos, los espesantes y/o gelificantes, los humectantes, los emolientes, los filtros solares orgánicos o inorgánicos, los fotoestabilizantes, los conservantes con excepción de los conservantes donantes de aldehídos, los colorantes, los agentes matificantes, los agentes tensores, los sequestrantes, los perfumes, etc., y sus mezclas.

50 Dichos filtros solares orgánicos o inorgánicos son activos en el UV-A y/o el UV-B, seleccionados de entre los antranilatos, los derivados cinámicos, los derivados de benzoilmetano, los derivados salicílicos, los derivados del alcanfor, los derivados de triazina, los derivados de benzofenona, los derivados de beta,beta-difenilacrilato, los derivados de benzotriazol, los derivados de benzalmalonato, los derivados de benzimidazol, las imidazolinas, los derivados bis-benzoazolilo, los derivados de benzoxazol, los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA),

los derivados de metileno bis-(hidroxifenil benzotriazol, los polímeros filtros y siliconas filtros, los dímeros derivados de alfa-alkilestireno, los 4,4-diarilbutadienos, pigmentos o nano-pigmentos de óxidos metálicos, (óxidos de titanio, de zinc, de hierro, de circonio, de cerio), revestidos o no, y sus mezclas.

5 Las composiciones según la invención pueden comprender además uno o varios activos adicionales, procurando sin embargo el experto en la materia que los eventuales compuestos complementarios activos, así como sus proporciones, sean seleccionados de tal manera que las propiedades ventajosas reconocidas en las composiciones según la invención no sean alteradas. Estos activos adicionales pueden ser seleccionados, sin que esta lista sea limitativa, de entre los agentes deglicantes, los agentes que estimulan la síntesis de colágeno o de elastina o que previenen su degradación, los agentes que estimulan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o previenen su degradación, los agentes que aumentan la proliferación celular, los agentes despigmentantes o pro-pigmentantes, los agentes antioxidantes o anti-radicalarios o anti-contaminación, los agentes hidratantes, los agentes que estimulan la lipólisis, los agentes drenantes o detoxificantes, los agentes antiinflamatorios, los agentes aceleradores de penetración, los agentes descamantes, los agentes calmantes y/o anti irritantes, los agentes astringentes, los agentes que actúan sobre la microcirculación, etc. y sus mezclas.

Las composiciones según la invención pueden comprender también además por lo menos un agente de bronceado y/o de oscurecimiento de la piel.

20 Otro objeto de la invención se refiere la utilización, en una composición cosmética o dermocosmética, de un compuesto de fórmula (III) o (IV) tal como el definido anteriormente como agente fotoprotector de la radiación solar.

25 Otro objeto de la invención se refiere un compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IV) tal como el definido anteriormente, o una mezcla de estos compuestos, para su utilización, en una composición cosmética o dermocosmética, para la fotoprotección contra la radiación solar.

30 Otro objeto de la invención se refiere un procedimiento de fotoprotección contra la radiación solar que comprende la aplicación de una composición cosmética o dermocosmética tal como la definida anteriormente, que contiene un compuesto de fórmula (III) o (IV).

35 Preferentemente en las utilizaciones y el procedimiento descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (III) o (IV) es un conjugado (Z)-isómero de fórmula (IIIa) o, respectivamente, (IVa) anterior derivado del ácido (Z)-3-(alquiltio)propenoico, en particular el (Z)-N-(2-hidroxiethyl)-3-(metiltio)propenamida o el, (Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida.

Ejemplo 1

40 A título de ilustración, se mencionan a continuación cuatro ejemplos de formulación de composición según la invención, que contiene un conjugado derivado del ácido *cis*-3-metiltiopropenoico de dicha fórmula general (I):

Fórmula A (crema)

45	(Z)-N-(2-hidroxiethyl)-3-(metiltio)propenamida	0,008%
	Poliisobuteno hidrogenado	7%
	Miristato de isobutilo	3%
	Palmitato de cetilo	7%
	Monoestearato de etilenglicol	5%
	Laurato de sorbitán	2%
50	Polisorbato 20	2%
	Carbómero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	0,3%
	Fenoxietanol	0,5%
	Agua	csp 100%

55 Fórmula B (gel)

	(Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida	0,011%
	Carbómero (copolímero acrilato/acrilamida & aceite mineral)	1,5%
	Benzoato de sodio	0,2%
60	Ácido sórbico	1%
	1,3-butanodiol	10%
	Glicerina	5%
	Sosa	0,13%
	Fenoxietanol	0,9%
65	Agua	csp 100%

Formula C (loción)

	(E)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida	0,031%
	Clorfenesina	0,2%
5	Fenonip (parabenos - parahidroxibenzoato de butilo, etilo, isobutilo, metilo, propilo y fenoxietanol)	0,6%
	Goma xántica	0,3%
	Glicerina	2,5%
	Trietanolamina	0,03%
10	Agua	csp 100%

Formula D (emulsión)

	(Z)-N-(2-hidroxiethyl)-3-(metiltio)propenamida	0,018%
15	Polideceno hidrogenado	8%
	Triglicéridos cápricos/caprílicos	2%
	Oleato de etoxidiglicol	8%
	Estearato de glicerilo	2%
	Dimeticona	1%
20	Estearato de polietilenglicol-100 y Estearato de glicerilo	5%
	Parabeno de propil	0,3%
	Alcohol esteárico	1%
	EDTA (etilenodiamina-sal disódica dihidratada del ácido tetracético)	0,2%
	Glicerina	3%
25	Goma xántica	0,4%
	Aceite de germen de trigo	1%
	Aceite de semillas de Macadamia	1%
	Polietilenglicol-8 & tocoferol & palmitato de ascorbilo & ácido ascórbico & ácido cítrico	0,07%
30	Trietanolamina	0,35%
	Agua	csp 100%

(En todos estos ejemplos, los % son % en peso)

Ejemplo 2

La invención se ilustra a continuación, a título puramente indicativo, por los siguientes ensayos evocados anteriormente en la descripción de la invención (ensayos 1 a 5).

Ensayo 1: puesta en evidencia del potencial antioxidante de los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) en contra de la hidroperoxidación del escualeno por el oxígeno singlete.

Principio: se trata de poner en evidencia un eventual efecto de captura ("quenching") de los compuestos según la invención con respecto a los hidroperóxidos de escualeno generados por la acción del oxígeno molecular disuelto sobre el escualeno en presencia de un fotosensibilizante (azul de metileno).

Experimentalmente, se han preparado una solución de escualeno a 5 g/100 ml, una solución de azul de metileno a 5 mM y una solución de compuesto según la invención (de 1 a 5 mM) o de compuesto de referencia (metiltiopropilamido acetil metionina - AMDM) después de disolución en 100 ml de metanol (calidad HPLC). A continuación, en un horno de UV-B, cada solución ha sido vertida en partes iguales en una placa de Petri, sin tapadera, con el fin de ser sometida a una dosis de irradiación (1D) de 1,42 J·cm⁻². Al final de la irradiación, los volúmenes de solución han sido recuperados, diluidos en 20 ml con metanol antes del análisis por dosificación HPLC y después de la eliminación del azul de metileno. La tasa de "quenching" se ha deducido entonces de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ protección} = \frac{\text{cantidad escualeno oxidado (referencia)} - \text{cantidad escualeno oxidado (ensayo)}}{\text{cantidad de escualeno oxidado (referencia)}} \times 100$$

Los resultados obtenidos se reúnen en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Compuesto	% protección del escualeno
Referencia (AMDM, 1 mM)	3
Referencia (AMDM, 5 mM)	15

(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltio)propenamida (1 mM)	24
(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltio)propenamida (5 mM)	25
(Z)-N-(4-hidroxiifenetyl)-3-(metiltio)propenamida (1 mM)	35
(Z)-N-(4-hidroxiifenetyl)-3-(metiltio)propenamida (5 mM)	44
(E)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltio)propenamida (1 mM)	21
(E)-N-(4-hidroxiifenetyl)-3-(metiltio)propenamida (1 mM)	30

Los resultados de la tabla 1 subrayan que los compuestos según la invención son capaces de oponerse eficazmente a la oxidación fotoinducida del escualeno en hidroperóxidos.

5 Ensayo 2: puesta en evidencia de la ausencia de potencial citotóxico de los subproductos de oxidación de conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I)

Experimentalmente, el ensayo ha sido realizado sobre una línea de queratinocitos inmortalizados "HaCaT", mantenida por trasplantes en medio de cultivo completo "DMEM" (con 10% de suero de ternera fetal) en una atmósfera húmeda a 37°C y 5% de CO₂. Las células HacaT han sido inoculadas en unas placas de 24 pocillos a razón de 1·10⁵ células por pocillo.

Se han generado unos derivados sulfóxidos y sulfonas de conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) mediante exposición estequiométrica con peróxido de hidrógeno (H₂O₂), purificados y finalmente cuantificados.

En cada uno de los pocillos se han añadido 500 µl de los subproductos de oxidación sulfóxidos y sulfonas derivados de los conjugados según la invención, a la concentración de 2,5 mM en PBS. Después de la eliminación del medio, se ha medido la viabilidad celular de los queratinocitos HaCaT a través del "procedimiento con MTT" o bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazolio (solución a 500 µg/ml) y mediante espectrofotometría (absorbancia a 550 nm). Los resultados, que reúnen los valores medios obtenidos a partir de tres experimentos independientes, se presentan en la tabla 2 siguiente, en comparación con los obtenidos para unas células no irradiadas.

Tabla 2

Compuesto	% viabilidad celular
Referencia (células no irradiadas)	100
(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltiosulfinil)propenamida (2,5 mM)	94,3
(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltiosulfonil)propenamida (2,5 mM)	93,1
(Z)-N-(4-hidroxiifenetyl)-3-(metiltiosulfinil)propenamida (2,5 mM)	95,6
(Z)-N-(4-hidroxiifenetyl)-3-(metiltiosulfonil)propenamida (2,5 mM)	95,0

Los resultados de la tabla 2 atestiguan la ausencia de toxicidad de los subproductos de oxidación de los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I).

30 Ensayo 3: puesta en evidencia de la capacidad de los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) para viabilizar una línea celular de queratinocitos sometidos a unas dosis citotóxicas de UV-B

Experimentalmente, el estudio ha sido realizado asimismo sobre una línea de queratinocitos inmortalizados "HaCaT", inoculada en unas placas de 24 pocillos a razón de 8000 células por centímetro cuadrado, o sea 15200 células por pocillo en 0,5 ml del medio de cultivo (con 10% de suero de ternera fetal).

En cada uno de los pocillos se han añadidos 500 µl de conjugado según la invención, a la concentración de 0,05 a 0,5 mM en PBS. Las células en presencia del activo han sido expuestas entonces a unas radiaciones ultravioletas (UV-B) a la dosis moderada de 100 mJ·cm⁻², y después vueltas a poner en un medio sin activo durante 24h. Después de la eliminación del medio, la viabilidad celular de los queratinocitos HaCaT ha sido medida asimismo a través del "procedimiento con MTT" (solución a 250 µg/ml) y mediante espectrofotometría (absorbancia a 570 nm). Los resultados, que reúnen los valores medios obtenidos a partir de tres experimentos independientes, se presentan en la tabla 3 siguiente, en comparación con los obtenidos para dos referencias, de las células no irradiadas y de las células irradiadas pero no tratadas con los conjugados según la invención.

Tabla 3

Compuesto	% viabilidad celular
Referencia (células no irradiadas)	100
Referencia + irradiación UV-B = 100 mJ/cm	46
(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltio)propenamida (0,1 mM)	64
(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltio)propenamida (0,25 mM)	85
(Z)-N-(2-hidroxietyl)-3-(metiltio)propenamida (0,5 mM)	94

(Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida (0,1 mM)	70
(Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida (0,25 mM)	93
(Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida (0,5 mM)	100
(Z)-N-etil-3-(metiltio)propenamida (0,5 mM)	86

Los resultados de la tabla 3 subrayan, para los compuestos según la invención, una viabilidad celular dosis-dependiente, con una fotoprotección de los queratinocitos desde 0,1 mM y una fotoprotección completa o casi completa a 0,5 mM.

5

Ensayo 4: puesta en evidencia de la capacidad de los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) para absorber la radiación ultravioleta por fotoisomerización

10

Principio: se trata de verificar si los conjugados según la invención son capaces de isomerizarse bajo irradiación UV-B.

15

Experimentalmente, se han introducido 2 ml de una solución de escualeno a 5 g/100 ml y 2 ml de una solución de compuesto según la invención a la concentración de 25 mM en metanol en una probeta graduada de 20 ml, y después se han completado hasta 20 ml con metanol. La preparación así obtenida ha sido vertida en una caja de Petri, sobre la que se ha aplicado, en un horno UV-B, una dosis de irradiación de 1 J·cm⁻². Al final de la irradiación, las soluciones han sido recuperadas y después analizadas por dosificación HPLC. Los volúmenes han sido normalizados previamente con metanol.

20

Se han obtenido así unos perfiles cromatográficos, y se ha investigado la formación de isómero E. Se ha determinado entonces una tasa de isomerización por comparación con un perfil de referencia.

Los resultados obtenidos se reúnen en la tabla 4 siguiente:

25

Tabla 4

Compuesto	% isomerización
(Z)-N-(2-hidroxietil)-3-(metiltio)propenamida (2,5 mM)	62
(Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida (2,5 mM)	95
(Z)-N-etil-3-(metiltio)propenamida (2,5 mM)	60
(Z)-N-(2-hidroxietil)-3-(metiltiosulfinil)propenamida (2,5 mM)	64

Los resultados de la tabla 4 subrayan que los compuestos según la invención son capaces de absorber eficazmente la radiación con la producción de su estereoisómero de configuración *trans*.

30

Ensayo 5: puesta en evidencia de la capacidad de los conjugados (Z)-isómeros de fórmula (I) para oponerse a la isomerización foto-inducida del ácido *trans*-urocánico

35

Principio: se trata de verificar si los conjugados según la invención son capaces de oponerse a la fotoisomerización del ácido *trans*-urocánico.

40

Experimentalmente, el estudio ha sido realizado de manera casi idéntica a los ensayos 1 y 4 descritos anteriormente, con la verificación previa de que en las condiciones experimentales definidas, el ácido *trans*-urocánico generaba una cantidad significativa de ácido *cis*-urocánico que se puede medir mediante análisis HPLC.

45

Tabla 5

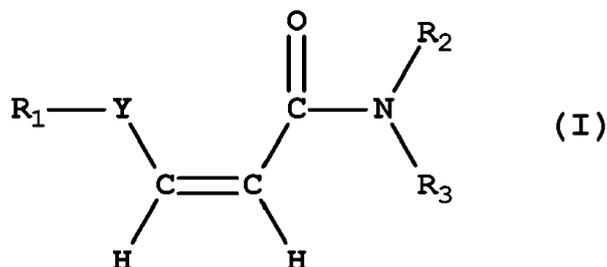
Compuesto	% inhibición del ácido <i>trans</i> -urocánico)
(Z)-N-(2-hidroxietil)-3-(metiltio)propenamida(5 mM)	75
(Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida (5 mM)	78

Los resultados de la tabla 5 subrayan que los compuestos según la invención son eficaces en la protección del ácido *trans*-urocánico con respecto a la irradiación UV-B a dosis pequeña o moderada.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto derivado del ácido (Z)-3-(alquiltio)propenoico, caracterizado por que está representado por la fórmula general (I) siguiente:

5

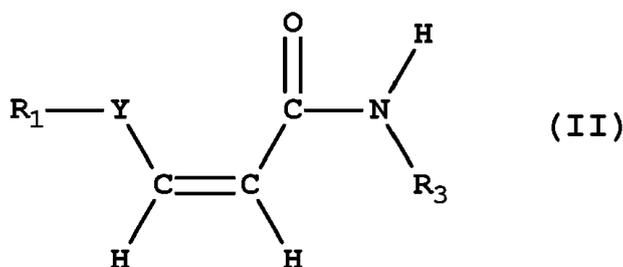


en la que:

- 10
- Y = S o SO;
 - R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
 - R₂ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
 - R₃ es:
- 15
- un radical alquilo de C₁-C₁₈, un radical alqueno de C₃-C₁₈, un radical alquino de C₃-C₄, siendo dicho radical alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado, y estando opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo;
- 20
- la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de entre la tirosina, la hidroxiprolina, la serina y sus análogos homoserina e isoserina, la treonina y sus análogos homotreonina e isotreonina;

con la excepción de los compuestos 2-cis-entadamida A, isopenangina, N-etil-cis-3-butilmercaptoacrilamida y N-etil-cis-3-metilmercaptoacrilamida.

25 2. Compuesto según el reivindicación 1, caracterizado por que está representado por la fórmula general (II) siguiente:

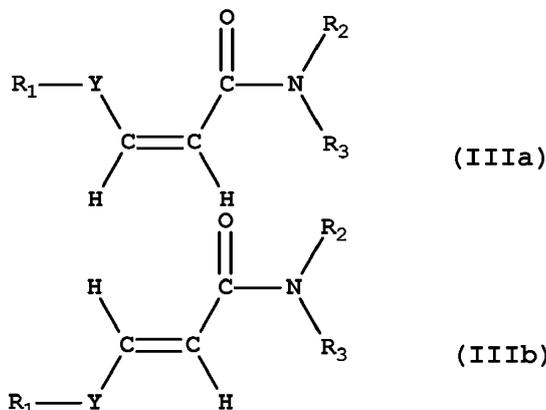


30 en la que:

- Y = S o SO;
 - R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
- 35
- R₃ es un radical alquilo de C₁-C₄, un radical alqueno de C₃-C₄, un radical alquino de C₃-C₄, siendo dicho radical alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado, y estando opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo.
- 40 3. Compuesto según el reivindicación 1 o 2, caracterizado por que Y es S.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R₁ es un radical metilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que R₃ es un radical etilo sustituido por un radical hidroxilo o un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo.
- 45 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que se trata del (Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida.

7. Composición cosmética o dermocosmética, destinada a la fotoprotección, caracterizada por que comprende, en asociación con cualquier adyuvante fisiológicamente compatible con la piel o los faneros, a título de ingrediente(es) activo(s) principal(es) un compuesto de fórmula general (IIIa), un compuesto de fórmula (IIIb) o una mezcla, preferentemente racémica, de estos compuestos:

5



en las que:

10

- Y = S o SO;
- R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
- R₂ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
- R₃ es:

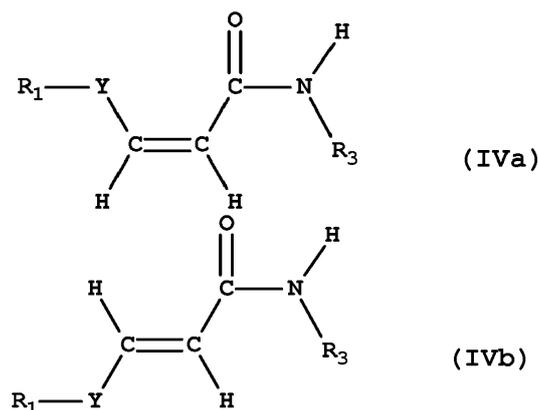
15

- un radical alquilo de C₁-C₁₈, un radical alqueno de C₃-C₁₈, un radical alquino de C₃-C₄, siendo dicho radical alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado, y estando opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo;
- la cadena lateral de un aminoácido seleccionado de entre la tirosina, la hidroxiprolina, la serina y sus análogos homoserina e isoserina, la treonina y sus análogos homotreonina e isotreonina.

20

8. Composición cosmética o dermocosmética según la reivindicación 7, que comprende a título de ingrediente(s) activo(s) principal(es), un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla, preferentemente racémica, de estos compuestos:

25



30 en las que:

- Y = S o SO;
- R₁ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado;
- R₃ es un radical alquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo o por un grupo hidroxifenilo o dihidroxifenilo.

35

9. Composición cosmética o dermocosmética según la reivindicación 7 u 8, caracterizada por que Y, R₁ et R₃

son tales como los definidos en las reivindicaciones 3 a 5.

5 10. Composición cosmética o dermocosmética según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que comprende, a título de ingrediente activo principal, la (Z)-N-(2-hidroxiethyl)-3-(metiltio)propenamida o la (Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida.

10 11. Composición cosmética o dermocosmética según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizada por que la cantidad del dicho ingrediente activo principal está comprendida entre 0,001% y 0,1% en peso con respecto al peso total de la composición.

15 12. Composición cosmética o dermocosmética según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizada por que comprende además un filtro solar orgánico o inorgánico activos en el UV-A y/o el UV-B, seleccionado de entre los antranilatos, los derivados cinámicos, los derivados de dibenzoilmetano, los derivados salicílicos, los derivados del alcanfor, los derivados de triazina, los derivados de la benzofenona, los derivados de beta,beta-difenilacrilato, los derivados de benzotriazol, los derivados de benzalmalonato, los derivados del benzimidazol, las imidazolinas, los derivados bis-benzoazolilo, los derivados de benzoxazol, los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA), los derivados de metileno bis-(hidroxifenil benzotriazol), los polímeros filtros y siliconas filtros, los dímeros derivados de alfa-alquilestireno, los 4,4-diarilbutadienos, unos pigmentos o unos nanopigmentos de óxidos metálicos (óxidos de titanio, de cinc, de hierro, de circonio, de cerio), revestidos o no, y sus mezclas.

20

25 13. Composición cosmética o dermocosmética según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizada por que comprende además uno o varios activos seleccionados de entre los agentes deglicantes, los agentes que estimulan la síntesis de colágeno o de elastina o que previenen su degradación, los agentes que estimulan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o que previenen su degradación, los agentes que aumentan la proliferación celular, los agentes despigmentantes o pro-pigmentantes, los agentes antioxidantes o anti-radicalarios o anti-contaminación, los agentes hidratantes, los agentes que estimulan la lipólisis, los agentes drenantes o detoxificantes, los agentes anti-inflamatorios, los agentes aceleradores de penetración, los agentes descamantes, los agentes calmantes y/o anti irritantes, los agentes astringentes, los agentes que actúan sobre la microcirculación, y sus mezclas.

30

35 14. Utilización, en una composición cosmética o dermocosmética, de un compuesto de fórmula (IIIa) o de un compuesto de fórmula (IIIb) tales como los definidos en la reivindicación 7, o de una mezcla de estos compuestos, como agente fotoprotector de la radiación solar.

15. Compuesto de fórmula (IIIa) o de fórmula (IIIb) tales como el definido en la reivindicación 7, o una mezcla de estos compuestos, para su utilización, en una composición cosmética o dermocosmética, para la fotoprotección contra la radiación solar.

40 16. Utilización según la reivindicación 14 o compuesto para la utilización según la reivindicación 15, caracterizada por que el compuesto de fórmula (IIIa) es la (Z)-N-(2-hidroxiethyl)-3-(metiltio)propenamida o la (Z)-N-(4-hidroxifenetil)-3-(metiltio)propenamida.