

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 305**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/368** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2015 PCT/EP2015/075273**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16066811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15788019 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3212157**

54 Título: **Uso de derivados lipofílicos del ácido salicílico**

30 Prioridad:

**30.10.2014 FR 1460442**

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

**28.11.2019**

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)  
14 rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BROSSAT, MAUDE y  
TOURNIER-COUTURIER, LUCIE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

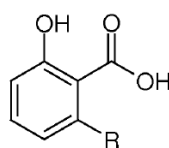
ES 2 733 305 T3

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

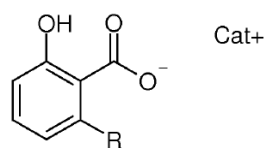
**DESCRIPCIÓN**

Uso de derivados lipofílicos del ácido salicílico

- 5 [0001] La invención se refiere al campo cosmético y más particularmente al uso de determinados derivados del ácido salicílico como agentes destinados a prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento, en particular del envejecimiento cronobiológico, seleccionados entre las arrugas, las líneas de expresión, una piel marchita, flácida y/o fina.
- 10 [0002] Más particularmente, la presente invención pretende proporcionar el uso de tales derivados para prevenir y/o tratar las arrugas y las líneas de expresión, en particular de la cara y/o el cuerpo, muy particularmente de la cara y/o el cuello.
- 15 [0003] También se refiere al uso de tales derivados para combatir la piel marchita, flácida y/o fina, en particular de la cara y/o el cuerpo, muy particularmente de la cara y/o el cuello.
- 20 [0004] La piel humana se constituye principalmente de dos compartimentos, es decir, un compartimento superficial, la epidermis, y un compartimento profundo, la dermis, cuya cohesión se asegura mediante la unión epidérmica.
- 25 [0005] La epidermis humana natural se compone principalmente por tres tipos de células, los queratinocitos, que representan la gran mayoría, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye, gracias a sus funciones intrínsecas, al papel esencial desempeñado en el cuerpo por la piel. La dermis proporciona un soporte sólido a la epidermis. También es su elemento nutritivo. Se constituye principalmente por fibroblastos y una matriz extracelular, que está a su vez compuesta principalmente por colágeno, elastina y una sustancia conocida como sustancia fundamental, estos componentes se sintetizan mediante los fibroblastos. En lo que respecta a la unión dermoepidérmica (UDE) o membrana basal, se constituye por filamentos de matriz extracelular que separan células de diferentes orígenes: queratinocitos y fibroblastos, y comprende en particular, con el objetivo de ser capaz de desempeñar su papel adecuadamente, proteínas de anclaje diferentes, tales como la laminina 5.
- 30 [0006] Con la edad, tiene lugar un cambio perjudicial en la función de barrera de la piel. En particular, se observa una reducción en la expresión de proteínas que desempeñan un papel clave en el mantenimiento de esta función esencial de la piel, tales como la filagrina y la transglutaminasa de membrana. Asimismo, la sustitución de las fibras de colágeno disminuye con la edad, lo que provoca una afinación de la dermis y el aflojamiento cutáneo, la causa de una pérdida de firmeza, lo que da lugar a en una piel marchita y flácida.
- 35 [0007] Por lo tanto, se entiende, en vista de lo anterior, la importancia de combatir el deterioro de las diferentes proteínas estructurales de los tejidos, en particular de la piel, para combatir los signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico, caracterizados en particular por la afinación de la dermis y/o el aspecto de una piel flácida y/o marchita, incluso una piel que presenta arrugas y líneas de expresión.
- 40 [0008] Existen varias vías de acción posibles para prevenir o limitar las consecuencias del envejecimiento cutáneo, que incluyen en particular la estimulación de la síntesis de las moléculas estructurales de la piel, tales como el colágeno, en particular el colágeno tipo III, y también la filagrina, la laminina 5 y/o la transglutaminasa de membrana.
- 45 [0009] El objetivo específico de la presente invención es proporcionar nuevos agentes que sean activos en este sentido.
- 50 [0010] El presente texto describe el uso cosmético de al menos un compuesto de fórmula (I), de al menos una de sus sales de fórmula (II) o de una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto de fórmula (II):



(I)



(II)

55

donde:

R representa independientemente un radical alquilo saturado o insaturado y lineal o ramificado que comprende de 12 a 20 átomos de carbono, donde es posible que dicho R radical comprenda una o más insaturaciones etilénicas, y

5 Cat+ representa un catión orgánico o inorgánico o una mezcla de cationes orgánicos o inorgánicos que permiten conseguir una neutralidad eléctrica del compuesto de fórmula (II) o de la mezcla de compuestos de fórmulas (I) y (II),  
como agente(s) destinado(s) a prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento.

10 [0011] Según un primer objeto, la presente invención se refiere al uso cosmético de al menos un compuesto de fórmula (I), de al menos una de sus sales de fórmula (II) o de una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto de fórmula (II):



15 donde:

R representa independientemente un radical alquilo saturado, lineal o ramificado que comprende de 12 a 20 átomos de carbono, y

20 Cat+ representa un catión orgánico o inorgánico o una mezcla de cationes orgánicos o inorgánicos que permiten conseguir una neutralidad eléctrica del compuesto de fórmula (II) o de la mezcla de compuestos de fórmulas (I) y (II),  
como agente(s) destinado(s) a prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico seleccionados entre las arrugas, las líneas de expresión, una piel marchita, una piel flácida y/o una piel fina.

25 [0012] Según una forma de realización, la presente invención se destina en particular al uso de tales compuestos para prevenir y/o tratar las arrugas y las líneas de expresión, en particular de la cara y/o el cuerpo, muy particularmente de la cara y/o el cuello.

30 [0013] Según otra forma de realización, la presente invención se destina en particular al uso de tales compuestos para combatir la piel marchita, flácida y/o fina, en particular de la cara y/o el cuerpo, muy particularmente de la cara y/o el cuello.

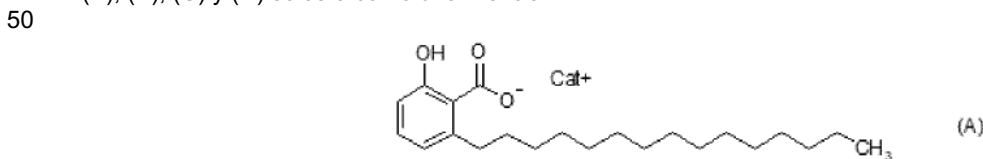
35 [0014] Según una forma de realización preferida, el catión inorgánico Cat+ se elige entre los metales alcalinos, los metales alcalinotérreos y los metales de transición; y el catión orgánico Cat+ se elige entre la forma catiónica de una amina primaria, secundaria o terciaria y un amonio cuaternario.

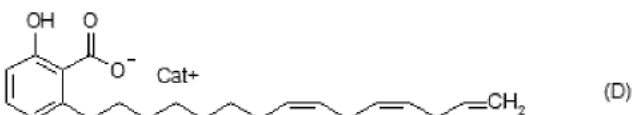
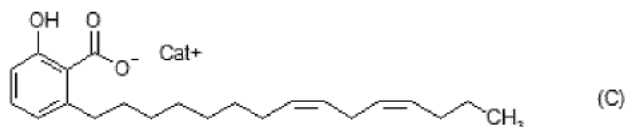
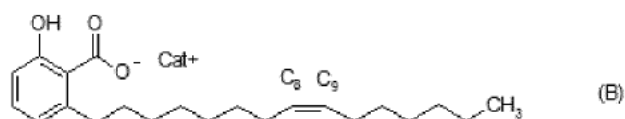
[0015] En particular, según una forma de realización, el catión Cat+ representa un catión orgánico o una mezcla de cationes orgánicos elegidos entre:

- 40 (i) la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, y  
(ii) un amonio cuaternario  $N^+R_1R_2R_3-L-CO_2H$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferentes, representan un radical alquilo lineal saturado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono y L representa un radical de hidrocarburo bivalente lineal saturado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,

45 y representa en particular la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D y preferiblemente la forma catiónica de la lisina, la arginina, la alanina o el triptófano, más preferiblemente de la lisina.

[0016] En el presente texto se describen los compuestos de fórmula (II) elegidos entre los compuestos siguientes (A), (B), (C) y (D) solos o como una mezcla:

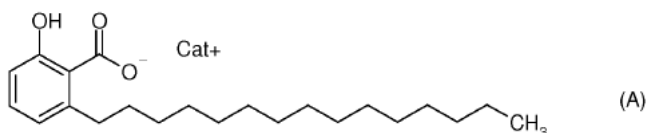




y donde preferiblemente es un compuesto (A).

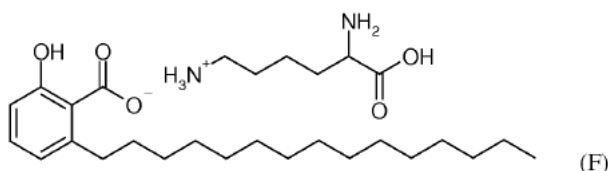
5

[0017] Según una forma de realización, los compuestos de fórmula (II) son el compuesto siguiente (A):

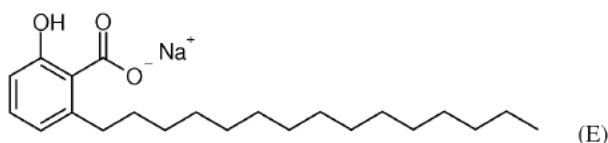


10 [0018] Según una forma de realización, el compuesto de fórmula (II) es (A) con Cat+ elegido entre un catión de metal alcalino, preferiblemente un catión de sodio, y la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, preferiblemente la forma catiónica de la lisina, y preferiblemente representa la forma catiónica de la lisina.

15 [0019] Según una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (II) es el compuesto de fórmula (F):



[0020] Según otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (II) es el compuesto de fórmula (E):



20

[0021] El presente texto describe también un método cosmético no terapéutico para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento, que comprende al menos una fase de aplicación tópica sobre la piel de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención, al menos una de sus sales de fórmula (II) según la invención o una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y al menos un compuesto de fórmula (II) según la invención.

25

[0022] Otro objeto de la presente invención es un método cosmético no terapéutico para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico, que comprende al menos una fase de aplicación tópica sobre la piel de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención, al menos una de sus sales de fórmula (II) según la invención o una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención y al menos un compuesto de fórmula (II) según la invención, donde dichos signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico se seleccionan entre las arrugas, las líneas de expresión, una piel marchita, una piel flácida y/o una piel fina.

30

35

[0023] Sorprendentemente y de forma imprevista, tal como se ilustra en los ejemplos, los inventores han observado que los derivados del ácido salicílico según la invención demuestran ser ventajosos particularmente para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento, en particular de la cara y/o el cuerpo, muy particularmente de la cara y/o el cuello.

[0024] Como se desprende de los ejemplos más adelante, los inventores han descubierto, de forma imprevista, que los derivados del ácido salicílico de la invención estimulan eficazmente la expresión de numerosas proteínas estructurales de la piel, en particular la filagrina, el colágeno tipo III, la laminina 5 y la transglutaminasa de membrana, lo que permite prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento, en particular de la cara y/o el cuerpo, muy particularmente de la cara y/o el cuello.

[0025] El uso de derivados de ácido salicílico para los fines de tratar o prevenir el envejecimiento de la piel, las estrías y las arrugas y/o la atrofia cutánea o como desodorante es conocido en la técnica anterior (EP 0 378 936, EP 0 968 221, EP 0 987 011, EP 0 765 658 y EP 0 958 810, WO2007/031117).

[0026] La publicación M Kim et al. S117 Journal of Investigative Dermatology, 19 de abril de 2014 divulga que el ácido anacárdico aumenta la expresión de procolágeno tipo I después de la irradiación ultravioleta a través de la inhibición de metilación del ADN en la región promotora COL1A2.

[0027] Sin embargo, los derivados descritos en estos documentos difieren significativamente desde un punto de vista estructural de los compuestos de la invención.

[0028] Además, otros derivados del ácido salicílico, incluso los derivados conforme a la invención, se han descrito en el estado de la técnica en campos diferentes a los relacionados con la presente invención, es decir el campo de la prevención y/o el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento.

[0029] De esta forma, se han descrito tales derivados por su actividad antimicrobiana, en particular con respecto a la *C. xerosis* (Pharmaceutical Biology, 2002, 40, 231-234), o también como insecticida (J. Am. Mosquito Control Association, 2009, 25, 386-389).

[0030] Por lo tanto, de acuerdo con el conocimiento de los inventores, no se ha proporcionado ninguna indicación en el estado de la técnica con respecto a la posibilidad de usar los derivados del ácido salicílico de la invención como agentes para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento.

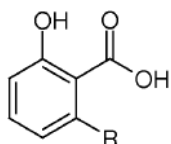
[0031] Se entenderá que el término "signos cutáneos del envejecimiento" designa, en el significado de la invención, cualquier modificación en el aspecto externo de la piel debida al envejecimiento, tal como, por ejemplo, las arrugas y las líneas de expresión, la piel marchita, flácida, fina, la falta de elasticidad y/o tono de la piel, la falta de densidad y/o firmeza en la piel y/o falta de uniformidad de la tez.

[0032] De aquí en adelante, en el texto, las expresiones "entre... y...", "en el rango de... a..." y "comprendido entre... y..." son equivalentes y se destinan designar que los límites están incluidos, a menos que se indique lo contrario.

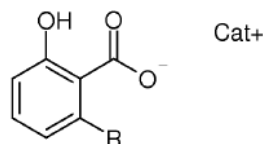
[0033] Del mismo modo, a menos que se indique lo contrario, la expresión "que comprende un/una" debería entenderse como "que comprende al menos un/una".

### **DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO**

[0034] La invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I), de al menos una de sus sales de fórmula (II) o de una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto de fórmula (II):



(I)



(II)

[0035] Los compuestos de fórmula (I) y las sales de fórmula (II) son cosméticamente aceptables.

[0036] Dentro el significado de la presente invención, los términos "cosméticamente aceptable" y "fisiológicamente aceptable" son equivalentes.

[0037] Dentro del significado de la invención, "compuesto cosméticamente aceptable" se destina a designar cualquier compuesto adecuado para la administración tópica de una composición en la que está presente.

5 [0038] Preferiblemente, un compuesto cosméticamente aceptable es un compuesto desprovisto de olor o de aspecto desagradable, y que es totalmente compatible con la vía de administración tópica.

10 [0039] En el caso presente, un compuesto según la invención, una mezcla de compuestos según la invención o una composición que comprende uno o más compuesto(s) según la invención se emplea tópicamente, es decir mediante aplicación en la superficie de la sustancia queratinosa a la que se dirige, donde dicha sustancia queratinosa es preferiblemente la piel de la cara y/o el cuerpo y más particularmente la piel de la cara y/o el cuello.

15 [0040] En el presente texto se ha descrito el caso donde el radical R representa independientemente, en las fórmulas (I) y (II), un radical alquilo saturado o insaturado y lineal o ramificado que comprende de 12 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 18 átomos de carbono, en particular 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono, y que puede comprender una o más insaturaciones etilénicas.

20 [0041] Según la presente invención, el radical R representa independientemente, en las fórmulas (I) y (II), un radical alquilo saturado, lineal o ramificado, que comprende de 12 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 18 átomos de carbono, en particular 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono.

25 [0042] El presente texto describe que el radical R de los compuestos según la invención puede comprender al menos una insaturación etilénica, preferiblemente una, dos o tres insaturaciones etilénicas.

[0043] El presente texto también ha descrito que el radical R de los compuestos de la invención puede comprender de 14 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono, y comprender una, dos o tres insaturaciones etilénicas.

30 [0044] Cat+ representa un catión orgánico o inorgánico o una mezcla de cationes orgánicos o inorgánicos que permiten conseguir una neutralidad eléctrica del compuesto de fórmula (II) o de la mezcla de compuestos de fórmulas (I) y (II).

35 [0045] Cat+ puede ser monocarga o multicarga.

[0046] Preferiblemente, Cat+ representa un catión monocarga o una mezcla de cationes monocarga, preferiblemente un catión monocarga.

40 [0047] Según una forma de realización, Cat+ representa un catión inorgánico.

[0048] En particular, cabe mencionar, entre los cationes inorgánicos, los cationes de metal alcalino, tales como los cationes de sodio o potasio, los cationes de metal alcalinotérreo, tales como los cationes de calcio, estroncio o magnesio, o también los cationes de metales de transición, tales como los cationes de cobre, zinc, hierro o manganeso.

45 [0049] Según una forma de realización, Cat+ se elige entre los cationes de metales alcalinos, los metales alcalinotérreos y los metales de transición.

50 [0050] Según una forma de realización específica, Cat+ se elige entre el grupo que consiste en los cationes de sodio, potasio, calcio, estroncio, magnesio, cobre, zinc, hierro y manganeso. Preferiblemente, Cat+ representa el catión de sodio.

[0051] Según una forma de realización, Cat+ representa un catión orgánico.

55 [0052] Cabe mencionar, entre los cationes orgánicos, las aminas primarias, secundarias o terciarias en su forma catiónica, y también los amonios cuaternarios.

60 [0053] En particular, Cat+ puede representar la forma catiónica de la trietanolamina, la monoetanolamina, la dietanolamina, la hexadecilamina, la N,N,N,N'-tetrakis(2-hidroxiopropil)etilendiamina o también el tris(hidroximetil)aminometano.

[0054] Según una forma de realización específica, Cat+ es un catión orgánico o una mezcla de cationes orgánicos elegidos entre:

65 (i) la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, y

(ii) un amonio cuaternario  $N^+R_1R_2R_3-L-CO_2H$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferentes, representan un radical alquilo lineal saturado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono y L representa un radical de hidrocarburo bivalente lineal saturado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,

5 [0055] Según una primera forma de realización, el catión  $Cat^+$  representa la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D y preferiblemente la forma catiónica de la lisina, la arginina, la alanina o el triptófano, más preferiblemente de la lisina.

10 [0056] Según una segunda forma de realización,  $Cat^+$  representa un amonio cuaternario  $N^+R_1R_2R_3-L-CO_2H$ .

[0057]  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferentes, representan preferiblemente un radical alquilo lineal saturado que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y en particular representan un radical metilo.

15 [0058] Preferiblemente,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son idénticos.

[0059] Preferiblemente, L representa un radical de hidrocarburo bivalente lineal saturado  $C_1-C_4$ , en particular un radical  $-CH_2-$  bivalente.

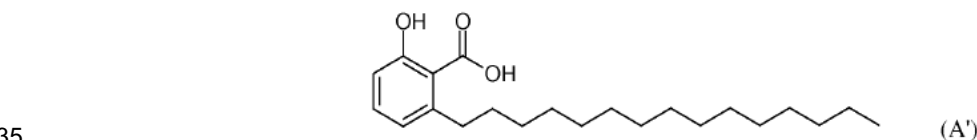
20 [0060] Según esta forma de realización,  $Cat^+$  representa preferiblemente un catión de amonio cuaternario  $N^+R_1R_2R_3-L-CO_2H$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son idénticos y representan un radical alquilo lineal saturado que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y L representa un radical de hidrocarburo bivalente lineal saturado  $C_1-C_4$ .

25 [0061] Según esta segunda forma de realización, particularmente preferible,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son idénticos y representan un radical metilo y L representa un radical  $-CH_2-$  bivalente.

[0062] Según una forma de realización,  $Cat^+$  representa un catión de sodio o la forma catiónica de la lisina, preferiblemente la forma catiónica de la lisina.

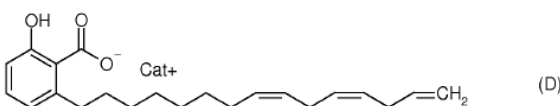
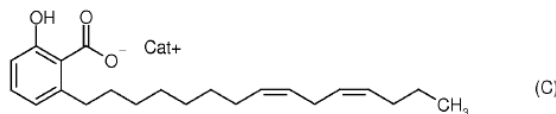
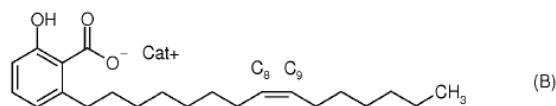
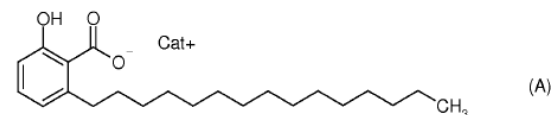
30 [0063] Según una forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una mezcla de compuestos de fórmula (I).

[0064] Según una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto (A'):

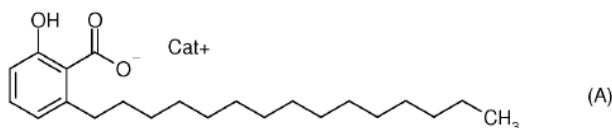


[0065] Según otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II).

40 [0066] El presente texto describe el compuesto de fórmula (II) como elegido entre los compuestos siguientes (A), (B), (C) y (D):

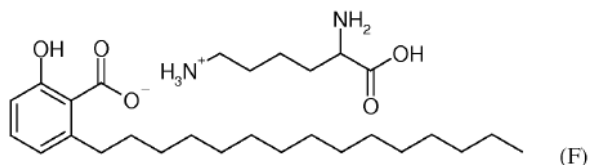
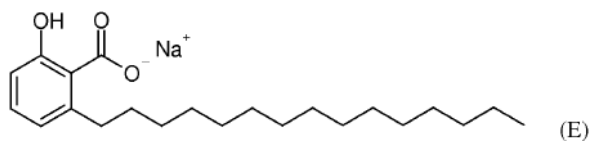


[0067] Según una forma preferida muy particularmente de la invención, el compuesto de fórmula (II) es (A):



5 [0068] Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) es (A) y Cat+ se elige de un catión de metal alcalino, preferiblemente un catión de sodio, y la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, preferiblemente la forma catiónica de la lisina, y representa preferiblemente la forma catiónica de la lisina.

10 [0069] Así, según una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (II) es el compuesto (E) y/o (F):



y preferiblemente es el compuesto (F).

15 [0070] Según otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una mezcla de compuestos de fórmula (II).

[0071] Según el presente texto, la mezcla de compuestos de fórmula (II) puede comprender al menos un compuesto que consta de al menos una insaturación etilénica, preferiblemente al menos un compuesto que incluye una insaturación etilénica y al menos un compuesto que no incluye una insaturación etilénica.

20

[0072] El presente texto describe el uso de una mezcla de compuestos de fórmula (II) que comprende al menos un compuesto que no incluye una insaturación etilénica, al menos un compuesto que incluye una insaturación etilénica, al menos un compuesto que comprende dos insaturaciones etilénicas y al menos un compuesto que comprende tres insaturaciones etilénicas.

25

[0073] Preferiblemente, estos compuestos tienen un radical R que consta del mismo número de átomos de carbono.

30 [0074] En el presente texto se describe que los compuestos de fórmula (II) según esta forma de realización se pueden elegir entre los compuestos (A), (B), (C) y (D) indicados anteriormente.

[0075] El presente texto describe el uso de una mezcla de al menos 4 compuestos de fórmula (II), llamados compuestos (1), (2), (3) y (4), donde:

35

- los radicales R de cada uno de los compuestos (1), (2), (3) y (4) representan un radical de hidrocarburo lineal que comprende de 14 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono y más preferiblemente 15 átomos de carbono, y tienen el mismo número de átomos de carbono en cada uno de los compuestos (1), (2), (3) y (4); y
  - los radicales R de cada uno de los compuestos (1), (2), (3) y (4) incluyen, respectivamente, 0, 1, 2 o 3 insaturaciones etilénicas; y
  - Cat+ tiene el mismo significado para cada uno de los compuestos (1), (2), (3) y (4).
- 40

[0076] Según una forma de realización, se emplea una mezcla de al menos 4 compuestos de fórmula (II), llamados compuestos (1), (2), (3) y (4), donde:

45

- los radicales R de cada uno de los compuestos (1), (2), (3) y (4) representan un radical de hidrocarburo lineal que comprende de 14 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono y más



preferiblemente 15 átomos de carbono, y tienen el mismo número de átomos de carbono en cada uno de los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)**; y

- los radicales R de cada uno de los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)** incluyen 0 insaturaciones etilénicas; y
- Cat<sup>+</sup> tiene el mismo sentido para cada uno de los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)**.

5

[0077] Preferiblemente, según esta forma de realización, en la mezcla de los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)**:

- la proporción del compuesto **(1)** se encuentra comprendida entre el 0,001 y el 5 %, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 %,
- 10 - la proporción del compuesto **(2)** se encuentra comprendida entre el 20 y el 45 %, preferiblemente entre el 30 y el 35 %,
- la proporción del compuesto **(3)** se encuentra comprendida entre el 5 y el 35 %, preferiblemente entre el 15 y el 25 %,
- 15 - la proporción del compuesto **(4)** se encuentra comprendida entre el 25 y el 50 %, preferiblemente entre el 35 y el 40 %,

donde los porcentajes son en peso, con respecto al peso total de la mezcla de los compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)**.

20

[0078] El presente texto describe la mezcla de compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)** donde representa la mezcla de compuestos **(A)**, **(B)**, **(C)** y **(D)** y, más preferiblemente, la mezcla de compuestos **(A)**, **(B)**, **(C)** y **(D)** para los cuales Cat<sup>+</sup> se elige entre un catión de metal alcalino, preferiblemente un catión de sodio, y la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, preferiblemente la forma catiónica de la lisina, y representa preferiblemente la forma catiónica de la lisina.

25

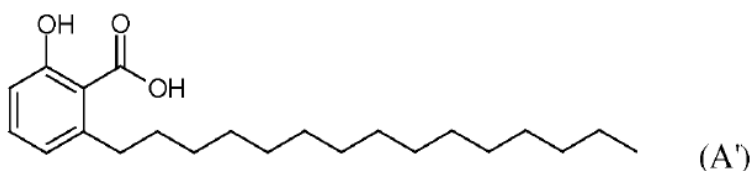
[0079] Según una forma de realización específica, la mezcla de compuestos **(1)**, **(2)**, **(3)** y **(4)** representa la mezcla de compuestos de fórmula **(A)** y, más preferiblemente, la mezcla de compuestos de fórmula **(A)** en la que Cat<sup>+</sup> se elige entre un catión de metal alcalino, preferiblemente un catión de sodio, y la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, preferiblemente la forma catiónica de la lisina, y representa preferiblemente la forma catiónica de la lisina.

30

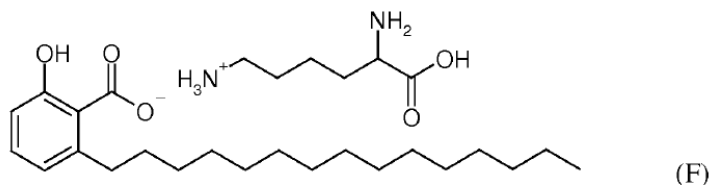
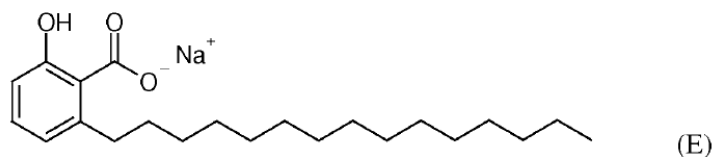
[0080] Según una forma de realización, la presente invención se refiere al uso de una mezcla de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos de fórmula (II), en particular tal y como se han definido previamente.

35

[0081] Según esta forma de realización, el compuesto de fórmula (I) es preferiblemente el compuesto (A'):



y el compuesto (II) es preferiblemente el compuesto (E) y/o (F):



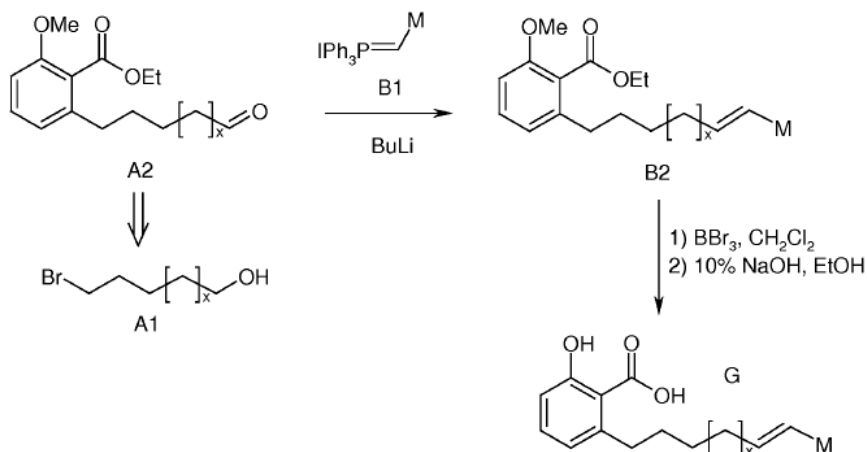
40

preferiblemente el compuesto (F).

### PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO

**1: Preparación de los compuestos de fórmula (I)**

5 [0082] Los compuestos de fórmula (I), excluyendo las insaturaciones representadas, se pueden obtener en 2 o 3 etapas empezando por los compuestos A2 y B1 ilustrados en el esquema de síntesis siguiente.



10 [0083] El compuesto A2, donde x representa un número entero entre 1 y 9, se puede obtener mediante síntesis en 8 etapas empezando por el compuesto A1 (Chem. Pharm. Bull., 2001, 49,18-22).

[0084] El compuesto B1 se puede obtener en cuatro etapas empezando por el 3-butanol, tal y como se describe en Chem. Pharm. Bull., 2001, 49,18-22.

15 [0085] El compuesto B2 se puede obtener mediante acoplamiento de Wittig entre los compuestos A2 y B1 en presencia de butil-litio en un solvente no polar de tipo hexano, por ejemplo, a temperatura ambiente, en una atmósfera inerte.

20 [0086] En el compuesto B2, M representa un radical alquilo saturado C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>, tal como C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>.

[0087] El presente texto describe también una situación en la que el compuesto B2, M representa un radical alquilo monoinsaturado de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> donde n se encuentra en el rango de 5 a 15, tal como -CH=C<sub>5</sub>H<sub>10</sub> o -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; o un radical alquilo que comprende dos insaturaciones de fórmula C<sub>m</sub>H<sub>2m-3</sub> donde m representa un número entero comprendido entre 5 y 15, como -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

25 [0088] El compuesto G se puede obtener a partir del compuesto B2 por reacción con BBr<sub>3</sub> en diclorometano, por ejemplo, seguida de tratamiento con hidróxido sódico en un solvente prótico, como el etanol.

30 [0089] En los compuestos A1, A2, B1, B2 y G, x representa un número entero entre 1 y 9.

[0090] Con el objetivo de obtener los compuestos saturados de fórmula (I), se usa preferiblemente un radical saturado M y el enlace doble introducido durante la reacción de Wittig se reduce mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo usando Pd/C en un solvente prótico, siendo posible que esta hidrogenación se lleve a cabo en el compuesto B2 o, después de la reacción con BBr<sub>3</sub>/NaOH, en el compuesto G.

35

**2: Preparación de los compuestos de fórmula (II)**

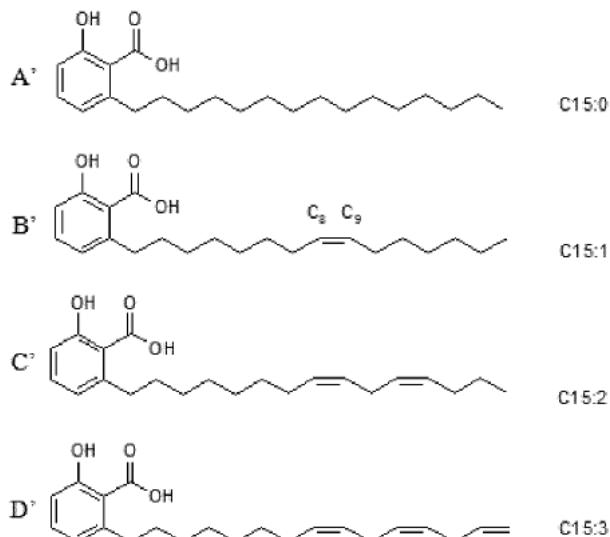
[0091] Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener:

- 40 1- como una mezcla a partir de una materia de partida de origen natural (como se ilustra en la parte 2.1 a continuación); o  
2- mediante salificación de los compuestos de fórmula (I) obtenidos conforme a la parte 1 anterior (como se ilustra en la parte 2.2 a continuación).

**2.1 A partir de una materia de partida de origen natural**

[0092] Se puede obtener una mezcla que incluye los compuestos de fórmula (II) donde R representa una cadena de hidrocarburo lineal C<sub>15</sub> presentada más adelante en 2 etapas partiendo de una mezcla de ácido anacárdico.

[0093] El ácido anacárdico es una mezcla de cuatro compuestos de ácido alquilsalicílico 6-15: ácido 6-pentadecilsalicílico (**A'**), ácido 6-[8(Z)-pentadecenil]salicílico (**B'**); ácido 6-[8(Z),11(Z)-pentadecadienil]salicílico (**C'**) y ácido 6-[8(Z),11(Z),14-pentadecatrienil]salicílico (**D'**), de fórmulas:



5

[0094] Es una "mezcla C15" de origen natural.

[0095] En una primera fase, la mezcla de ácido anacárdico, o "mezcla C15", se puede obtener a partir de una materia de partida prima o natural, conocida como CNSL ("Líquido de Cáscara de Nuez de Anacardo", por sus siglas en inglés), extraída de la cáscara de la nuez del anacardo (*Anacardium occidentale*), que comprende generalmente del 60 al 80 % de ácido anacárdico. Este aislamiento de la mezcla anacárdica puede llevarse a cabo en particular según el método descrito en J. Agric. Food Chem., 2001, 49,2548-2551.

[0096] En particular, el compuesto (A') descrito previamente en la descripción, donde R representa una cadena lineal saturada C<sub>15</sub>, se puede obtener mediante hidrogenación catalítica de la mezcla anacárdica de los compuestos A', B', C' y D'.

## 2.2 Salificación

20

[0097] La preparación de la sal sódica de la "mezcla C15", o mezcla de ácido anacárdico, se describe en J. Am. Mosquito Control Association, 2009, 25, 386-389, y en Proceedings of the Institution of Chemists, 1961, 81-85.

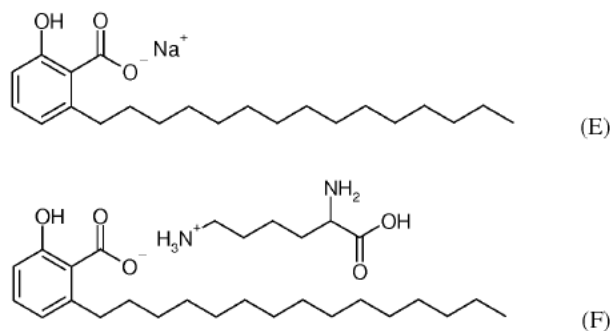
[0098] Las sales de fórmula (II) se pueden obtener agregando un equivalente del compuesto salificante al compuesto (I) o a la mezcla de compuestos (I).

25

[0099] En particular, las sales de fórmula (II) se pueden obtener agregando un equivalente del compuesto salificante en forma de una solución acuosa a una solución en un alcohol, tal como isopropanol, del compuesto (I) o de la mezcla de compuestos (I). Las sales de fórmula (II) se aíslan por evaporación del solvente.

30

[0100] En el presente texto, la sal sódica (E) y la sal de lisina (F) de fórmulas:



descritas previamente en la descripción, y que corresponden a las sales del compuesto A' de ácido anacárdico, se obtuvieron agregando soluciones acuosas respectivamente de hidróxido sódico y lisina (un equivalente) al compuesto A' disuelto en metanol, seguido de la evaporación del solvente.

5 **USO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN**

10 [0101] Los derivados del ácido salicílico de la invención se usan en el contexto de la presente invención para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico, preferiblemente de la cara y/o el cuerpo, en particular de la cara y/o el cuello.

[0102] Con estos fines, un compuesto según la invención, o una mezcla de compuestos según la invención, se formula ventajosamente en composiciones, en particular para uso cosmético.

15 [0103] Según una forma de realización, los derivados del ácido salicílico según la invención se pueden usar en una composición en un contenido total de compuestos (I) y/o (II) comprendido entre el 0,01 y el 20 % en peso, mejor todavía entre el 0,1 y el 10 % en peso, más particularmente entre el 0,2 y el 8 % en peso y en particular entre el 0,5 y el 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición que los comprende.

20 [0104] Como se ha expuesto previamente, una composición según la invención es cosmética y se destina preferiblemente a una aplicación tópica. Por consiguiente, comprende un medio fisiológicamente aceptable.

25 [0105] Dentro del significado de la presente invención, se entenderá que "medio fisiológicamente aceptable" designa un medio que es compatible con las sustancias queratinosas, como la piel, los labios, las membranas mucosas, las pestañas, las cejas y las uñas, en particular la piel.

[0106] Una composición según la invención puede comprender una fase acuosa.

30 [0107] La fase acuosa comprende agua y opcionalmente al menos un solvente miscible en agua, como monoalcoholes inferiores que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, tales como el etanol y el isopropanol, o glicoles que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, tales como el etilenglicol, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol y el dipropilenglicol.

35 [0108] La fase acuosa puede estar presente en una composición según la invención en una cantidad comprendida entre el 30 y el 99,9 % en peso, en particular comprendida entre el 40 y el 98 % en peso y preferiblemente comprendida entre el 50 y el 95 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

40 [0109] Según una forma de realización, una composición que comprende un derivado según la invención puede ser anhidra, es decir, comprender menos del 5 % en peso de fase acuosa, en particular menos del 2 % en peso, especialmente menos del 1 % en peso de agua, más particularmente menos del 0,5 % en peso de agua, preferiblemente un 0 % en peso de agua.

[0110] Preferiblemente, una composición según la invención es una composición acuosa o una composición que incluye una fase acuosa.

45 [0111] Se puede proporcionar una composición según la invención en cualquier forma de formulación usada habitualmente en cosmética. De este modo, se puede proporcionar en forma de una solución acuosa, acuosa/alcohólica u oleaginoso, preferiblemente en forma de una solución acuosa, de una dispersión del tipo loción o suero, de un gel anhidro u oleaginoso, de una emulsión con una consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenida mediante dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite en agua) o a la inversa (agua en aceite), de una suspensión o emulsión con una consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema o gel, de una microemulsión o también de una dispersión de microcápsulas, micropartículas o vesículas de tipo iónico y/o no iónico.

55 [0112] Estas composiciones se preparan según los métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

[0113] En particular, estas composiciones pueden constituir ventajosamente cremas para la cara, para las manos o para el cuerpo, leches corporales, lociones, geles o espumas, máscaras o también parches.

60 [0114] También pueden consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o barras limpiadoras.

[0115] Las composiciones que se pueden usar según la invención también pueden estar empaquetadas en forma de una composición de aerosol que también comprende un propulsor presurizado.

65 [0116] Por lo tanto, dichas composiciones pueden ventajosamente ser composiciones destinadas a la limpieza o el cuidado de la piel de la cara y/o el cuerpo, en particular de la cara y/o el cuello.

[0117] Los derivados del ácido salicílico de fórmula (I) y/o (II) según la invención y las composiciones que los comprenden están más particularmente destinados a aplicarse sobre la piel de la cara, el cuello y las manos.

5 [0118] Una composición según la invención puede comprender al menos una fase grasa, que incluye en particular aceites, gomas o ceras usados habitualmente en los campos cosmético o dermatológico.

[0119] Dicha composición puede comprender adicionalmente adyuvantes habituales en el campo cosmético, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, espesantes, conservantes, antioxidantes, solventes, fragancias, productos de relleno, filtros, pigmentos, absorbedores de olores, agentes de pH y colorantes.

10 [0120] Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las que se usan de forma convencional en el campo en cuestión, por ejemplo del 0,01 al 20 % del peso total de la composición.

15 [0121] Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes se pueden introducir en la fase grasa o en la fase acuosa. En cualquier caso, estos adyuvantes y sus proporciones se elegirán de forma que no dañen las propiedades deseadas de los derivados del ácido salicílico según la invención.

[0122] Más particularmente, una composición según la invención puede comprender, además los derivados de las fórmulas (I) y/o (II) según la invención, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un agente activo adicional elegido entre: agentes antienvjecimiento; agentes descamantes; agentes hidratantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agentes antiglicación; inhibidores NO-sintasa; agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que prevengan su degradación; agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o estimuladores de la diferenciación de queratinocitos; agentes dermorrelajantes y/o agentes dermodescontracturantes; agentes tensores; agentes para combatir la contaminación y/o los radicales libres; agentes que actúen sobre la microcirculación; agentes que actúen sobre el metabolismo de la energía de las células; y mezclas de los mismos, donde estos compuestos son diferentes de los derivados de las fórmulas (I) y (II) según la invención.

30 [0123] El agente activo adicional usado en una composición adecuada para la invención puede representar del 0,0001 al 20 %, preferiblemente del 0,01 al 10 % y mejor todavía del 0,01 al 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

35 [0124] Por lo tanto la presente invención se refiere a un método cosmético no terapéutico para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento, que comprende al menos una fase de aplicación tópica sobre la piel de una composición según la invención, en particular a la piel de la cara y/o el cuerpo y muy particularmente la piel de la cara y/o el cuello.

40 [0125] A modo de ilustración, el método cosmético según la invención se puede llevar a cabo mediante la aplicación tópica, por ejemplo diaria, de al menos un derivado del ácido salicílico según la invención o de una composición que lo comprende, que puede, por ejemplo, formularse en forma de una crema, gel, suero, loción, emulsión, leche desmaquillante o composición para después del sol.

45 [0126] Según una forma de realización, la aplicación se repite, para ejemplo 1 a 2 veces al día, durante varias semanas, en particular al menos 4 semanas, incluso de 4 a 15 semanas, con, en caso necesario, uno o más periodos de interrupción.

50 [0127] Los tiempos de aplicación de una composición según la invención variarán en función de la naturaleza de la formulación considerada, de la concentración del derivado del ácido salicílico según la invención en la composición y del efecto deseado.

[0128] A modo de indicación, una composición puede permanecer en contacto con la piel durante entre 1 minuto y 12 horas; y puede ser retirada al terminar este tiempo de contacto o no serlo.

55 [0129] La invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no pueden de limitar el ámbito de la invención en modo alguno.

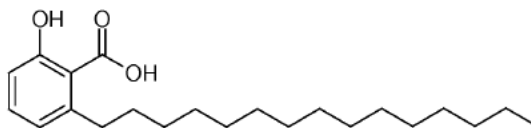
## Ejemplos

### Ejemplo 1: preparación de los compuestos de la invención

60 [0130] Los compuestos (A'), (F) y (E) conforme a la invención se prepararon según los procesos descritos más adelante.

#### 1.1. Preparación del compuesto (A')

65 [0131]



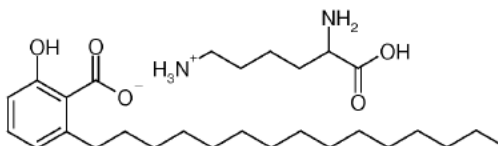
5 [0132] Se colocan 117 g (0,33 mol) de la mezcla anacárdica de los compuestos A', B', C' y D' en 11 de EtOH en un vaso 21 de hidrogenación de vidrio en presencia de 12 g (0,0057 mol) de Pd/C (10 % en peso). Después de 3 purgas con nitrógeno y, a continuación, con hidrógeno, el medio se agita a 2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Después 3 purgas con nitrógeno, un espectro de RMN de protón producido partiendo de una alícuota muestra que la reacción es completa. El medio se filtra a través de Celita y la Celita se enjuaga con etanol. El filtrado se concentra y, a continuación, se seca al vacío a 40 °C para dar como resultado el producto deseado (113 g, rendimiento 98 %), que existe en forma de un sólido gris claro.

[0133] Los análisis RMN y LC/MS confirman que se ha obtenido el compuesto previsto.

### 1.2. Preparación de la sal de lisina (F)

15

[0134]

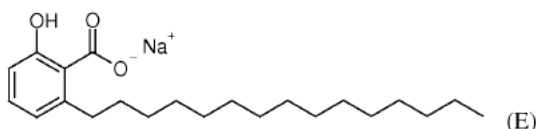


20 [0135] Se agregan lentamente 33,5 g (0,23 mol, 1 equivalente) de L-lisina (de referencia Aldrich L5501) en 150 ml de agua a 80 g (0,23 mol) de compuesto A' disuelto en 500 ml de metanol a una temperatura de entre 10 y 15 °C. El control del pH de la solución al final de la adición muestra que el pH = 7,0. La solución se evapora hasta alcanzar la sequedad y resultar en 113 g de un polvo beige, con un rendimiento del 99 %.

25 [0136] El análisis RMN y el análisis elemental confirman que se ha obtenido el compuesto previsto (F).

### 1.3. Preparación de la sal sódica (E)

30 [0137]



35 [0138] Se añaden lentamente 9,2 g (0,23 mol, 1 equivalente) de hidróxido sódico (NaOH) en 100 ml de agua a 80 g (0,23 mol) de compuesto A' disuelto en 500 ml de metanol a una temperatura de entre 10 y 15 °C. El control del pH de la solución al final de la adición muestra que el pH = 7,4. La solución se evapora hasta alcanzar la sequedad y resultar en 89 g de un polvo beige, con un rendimiento del 98 %.

[0139] El análisis de RMN y el análisis elemental confirman que se ha obtenido el compuesto previsto (E).

## 40 Ejemplo 2: efecto antienvjecimiento

[0140] El efecto antienvjecimiento del compuesto (F), en particular obtenido según el proceso indicado previamente, con un 5 % de agua, se evaluó ex vivo mediante inmunomarcaje del colágeno de las proteínas tipo III, la transglutaminasa de membrana (MTG), la filagrina y la laminina 5, en comparación con el LHA (lipohidroxiácido, ácido 2-hidroxi-5-octanoilbenzoico) en 5 % de etanol.

### 2.1: Protocolo

#### Preparación de los explantes

50

[0141] Se prepararon 111 explantes con un diámetro de aproximadamente 10 mm a partir de cirugía plástica abdominal en una mujer caucásica de 66 años de edad. Estos explantes se mantuvieron vivos.

Aplicación de los productos

5

[0142] El día D1, los explantes se colocaron en una rejilla en 2 ml de medio de cultivo.

[0143] Los productos se aplicaron tópicamente en la concentración deseada, en una proporción de 2 mg por explante, y se extendieron usando una espátula pequeña los días D0, D1, D4, D6 y D8.

10

[0144] Los explantes del lote de control no recibieron ningún tratamiento a excepción de la sustitución del medio.

[0145] La mitad del medio de cultivo (1 ml) se sustituyó los días D0, D1, D4, D6 y D8.

15 Muestras

[0146] Los días D0, D6 y D11, se tomaron muestras de los explantes del medio de cultivo y se cortaron en dos. Una mitad se fijó en formaldehído tamponado y la otra mitad se congeló a - 80 °C. Los marcajes se evaluaron mediante un examen microscópico.

20

Tratamiento histológico

[0147] Se produjeron secciones de 5 µm usando un micrótopo de tipo Minot, Leica RM 2125, y se montaron sobre portaobjetos de vidrio histológicos de Superfrost®.

25

[0148] Las muestras congeladas se cortaron a 7 µm en un criostato Leica CM 3050. Las secciones se unieron a portaobjetos de vidrio histológicos tratados con silano Superfrost® Plus.

30

[0149] Las observaciones microscópicas se llevaron a cabo en microscopía óptica y microscopía de fluorescencia, usando un microscopio Leica de tipo Orthoplan o DMLB. Las imágenes se tomaron con una cámara Olimpo DP72.

Inmunomarcaje del colágeno tipo III

35

[0150] El colágeno tipo III se marcó en secciones congeladas con un anticuerpo policlonal (SBA, ref. 1330-01), en 1/100 centésima, durante 2 horas a temperatura ambiente con un sistema de amplificación de avidina/biotina Vectastain Universal RTU, Vector, y visualizada en VIP (Vector SK4600). Los núcleos se contratiñeron con hemalum, de Masson.

40

Inmunomarcaje de la transglutaminasa de membrana (MTG)

[0151] La transglutaminasa de membrana se marcó en secciones congeladas con un anticuerpo monoclonal, clon B.C1 (Harbor Bio Product ref. 5003), en 1/100, durante 2 horas a temperatura ambiente con un sistema de amplificación de avidina/biotina Vectastain Universal RTU, Vector y se visualizó en FITC. Los núcleos se contratiñeron con yoduro de propidio. El marcaje se evaluó mediante un examen microscópico.

45

Inmunomarcaje de la filagrina

[0152] La filagrina se marcó en las secciones de parafina tratadas con formaldehído, con un anticuerpo monoclonal, clon AKH1 (Santa Cruz ref. Sc-66192), 1/3200, durante 1 hora a temperatura ambiente con un sistema de amplificación de biotina/estreptavidina y se visualizó en FITC. Los núcleos se contratiñeron con yoduro de propidio. El inmunomarcaje se llevó a cabo usando un dispositivo de inmunomarcaje automatizado (Dako, AutostainerPlus). El marcaje se evaluó mediante un examen microscópico.

50

55 Inmunomarcaje de la laminina 5

[0153] El etiquetado de la laminina 5 se llevó a cabo en secciones congeladas con un anticuerpo monoclonal, clon P3E4 (Santa Cruz sc-13587), en 1/300, durante 30 minutos a temperatura ambiente con un sistema de amplificación de biotina/estreptavidina, visualizado en FITC (Caltag sa1001). Los núcleos se contratiñeron con yoduro de propidio. El marcaje se evaluó mediante un examen microscópico.

60

Observaciones microscópicas

[0154] Las observaciones microscópicas se llevaron a cabo en microscopio óptico de transmisión.

65

[0155] Las imágenes se tomaron con un microscopio Leica Orthoplan o DMLB, equipado con una cámara digital Olympus DP72.

**2.2: Resultados**

**A. Filagrina**

[0156] La expresión de la filagrina se determina 6 días (D6) y 11 días (D11) después del tratamiento usando un compuesto conforme a la invención (compuesto (F)) o un compuesto comparativo no conforme a la invención (LHA).

[0157] Los resultados obtenidos con el compuesto (F) y LHA se evalúan, en fecha equivalente, mediante comparación con los resultados obtenidos en ausencia de tratamiento (prueba de control). Las diferencias en el nivel de expresión determinado de esta forma se ilustran, proporcionalmente, en la tabla (I) siguiente:

**Tabla (I)**

		Compuesto (F) según la invención	LHA (comparativo)
Filagrina	En comparación con el control a D6	+++	+++
	En comparación con el control a D11	+++++	++

[0158] En ambas series de experimentos, un efecto beneficioso de la presencia del compuesto (F) o del compuesto comparativo se confirma en la expresión de la filagrina.

[0159] Por otro lado, de forma imprevista, únicamente el compuesto según la invención muestra una eficacia significativamente ventajosa a los 11 días y en particular superior a la observada a los 6 días, demostrando así la ventaja inesperada de un compuesto según la invención a largo plazo.

**B. Laminina 5**

[0160] El procedimiento se llevó a cabo de la misma manera con laminina 5.

[0161] Los resultados obtenidos con el compuesto (F) y LHA se evalúan, en fecha equivalente, mediante comparación con los resultados obtenidos en ausencia de tratamiento (prueba de control). Las diferencias en el nivel de expresión determinado de esta forma se ilustran, proporcionalmente, en la tabla (II) siguiente:

**Tabla (II)**

		Compuesto (F) según la invención	LHA (comparativo)
Laminina 5	En comparación con el control a D6	+++	-
	En comparación con el control a D11	Sin variación	Sin variación

[0162] Únicamente el compuesto según la invención muestra, de forma imprevista, un efecto beneficioso en la expresión de la laminina 5, a los 6 días. Por el contrario, no se observa ningún efecto del compuesto comparativo en la expresión de esta proteína.

**C. Colágeno tipo III**

[0163] El procedimiento se efectuó de la misma manera con colágeno tipo III.

[0164] Los resultados obtenidos con el compuesto (F) y LHA se evalúan, en fecha equivalente, mediante comparación con los resultados obtenidos en ausencia de tratamiento (prueba de control). Las diferencias en nivel de expresión determinado de esta forma se ilustran, proporcionalmente, en la tabla (III) siguiente:

**Tabla (III)**

		Compuesto (F) según la invención	LHA (comparativo)
Colágeno tipo III	En comparación con el control a D6	++++	-
	En comparación con el control a D11	+++	+

[0165] Únicamente el compuesto según la invención muestra, de forma imprevista, un efecto beneficioso en la expresión del colágeno tipo III, tanto a los 6 días como a los 11 días.



[0166] Por el contrario, el compuesto comparativo no proporciona un efecto beneficioso o confiere únicamente un efecto beneficioso muy leve en la producción de colágeno tipo III.

**D. Transglutaminasa de membrana (MTG)**

[0167] El procedimiento se efectuó de la misma manera con transglutaminasa de membrana.

[0168] Los resultados obtenidos con el compuesto (F) y LHA se evalúan, en fecha equivalente, mediante comparación con los resultados obtenidos en ausencia de tratamiento (prueba de control). Las diferencias en el nivel de expresión determinado de esta forma se ilustran, proporcionalmente, (IV) en la tabla siguiente:

**Tabla (IV)**

		Compuesto (F) según la invención	LHA (comparativo)
MTG	En comparación con el control a D6	Sin variación	+
	En comparación con el control a D11	+++++	++++

[0169] En ambas series de experimentos, se confirma un efecto beneficioso de la presencia del compuesto (F) o del compuesto comparativo en la expresión de MTG a los 11 días.

[0170] El efecto obtenido con el compuesto según la invención es, sin embargo, ligeramente superior con respecto al que se observa con el compuesto comparativo.

**Conclusiones**

[0171] En conclusión, estos resultados muestran que el compuesto (F) conforme a la invención tiene un efecto significativo en el aumento de la expresión de la filagrina, la transglutaminasa de membrana, la laminina 5 y el colágeno tipo III.

[0172] El aumento de la expresión de la filagrina revela la inducción de la diferenciación terminal que generalmente acompaña a un efecto de combate de un cambio perjudicial en la función de barrera de la piel.

[0173] El aumento de la expresión de la transglutaminasa de membrana refleja un refuerzo del revestimiento córneo y una mejora en la función de barrera que permite combatir piel marchita y/o fina.

[0174] El aumento en las expresiones del colágeno tipo III y de la laminina 5 refleja respectivamente el refuerzo de la matriz extracelular y de la unión epidérmica (UDE), que se destina un efecto en profundidad del compuesto (F), lo que permite en particular combatir las arrugas y las líneas de expresión, así como combatir la piel flácida y/o marchita.

[0175] En comparación, el LHA, un derivado del ácido salicílico no conforme a la invención, tiene también un efecto superficial (aumento significativo en la expresión de la filagrina) y actúa también en el refuerzo de la función de barrera (aumento en la expresión de MTG a los 11 días) pero no tiene efecto ni en el colágeno tipo III ni en la laminina 5.

[0176] Por consiguiente, el efecto beneficioso de este compuesto comparativo permanece inferior al obtenido con un compuesto conforme a la invención.

[0177] Al fin y al cabo, estos resultados muestran un efecto antienvjecimiento del compuesto (F) en la piel mediante el refuerzo de la función de barrera de la piel y el refuerzo de la matriz extracelular y la unión epidérmica, lo que, en particular, tiene como resultado el combate de los signos del envejecimiento, tales como las arrugas y las líneas de expresión, o también la piel marchita, flácida y/o fina.

**Ejemplo 3: renovación epidérmica y efecto de barrera**

[0178] La influencia de los compuestos (A') y (F), en particular obtenidos según el proceso indicado previamente, en la renovación de la epidermis y en el efecto de barrera de la piel se evaluó in vitro midiendo la expresión de los transcritos de TGM1 y TGM3 en los queratinocitos.

[0179] La transglutaminasa es una aminoaciltransferasa. Está presente en forma de proteínas poliméricas generalmente insolubles en agua. Estos polímeros biológicos son fundamentales para la creación de barreras y estructuras estables. Por lo tanto, la transglutaminasa está implicada, entre otras cosas, en la síntesis de la piel y el pelo. Notablemente, la transglutaminasa 3 (TGM3) es una transglutaminasa epidérmica (véase Griffin et al. Biochem. J. 2002, vol.368, 377-396)

**3.1: Protocolo**

[0180] Se incubaron queratinocitos epidérmicos humanos durante 24 horas en presencia o no (control) del compuesto (A') o (F). Al final de la incubación, se extrajeron y cuantificaron los ARN totales. A continuación, se midió la expresión de los transcritos de TGM1 y TGM3 usando un método RT-qPCR de dos etapas con un dispositivo LightCycler® según la técnica de incorporación de SYBR®Green (Qiagen). La expresión de estos transcritos se normalizó con la expresión de dos genes constitutivos, RPL13A y GAPDH. Los experimentos se reprodujeron 3 veces (N=3).

[0181] Las características de los cebadores usados en la etapa de PCR cuantitativa se proporcionan en la tabla (V) siguiente:

**Tabla (V)**

Gen	Identificación del gen	Nombre Qiagen	Referencia Qiagen
Transglutaminasa 1 (TGM1)	7051	Hs_TGM1_1_SG QuantiTect Primer Assay	QT00082320
Transglutaminasa 3 (TGM3)	7053	Hs_TGM3_1_SG QuantiTect Primer Assay	QT00001295
Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)	2597	HS_GAPDH_2_SG QuantiTect Primer Assay	QT01192646
60S proteína ribosómica L13A (RPL13A)	23521	Hs_RPL13A_2_SG QuantiTect Primer Assay	QT02321333

**3.2: Resultados**

[0182] Los resultados se proporcionan en la tabla (VI) siguiente, en el cambio en la proporción (fc, por sus siglas en inglés [fold change]) en comparación con el control.

**Tabla (VI)**

Gen	Compuesto (A') (15 µm)	Compuesto (F) (15 µm)
TGM1	6,0	1,7
TGM3	20	3,0

Estimulación media:  $1,5 < fc < 2$   
 Buena estimulación:  $2 < fc < 3$   
 Estimulación fuerte:  $3 < fc$   
 Inhibición media:  $0,5 < fc < 0,7$   
 Buena inhibición:  $fc < 0,5$

[0183] El compuesto (A') mostró una estimulación fuerte de la expresión de los transcritos de TGM1 y TGM3.

[0184] El compuesto (F) mostró una estimulación media de la expresión de los transcritos de TGM1 y una buena estimulación de la expresión de los transcritos de TGM3.

**Conclusiones**

[0185] En conclusión, estos resultados muestran que los compuestos (A') y (F) conforme a la invención tienen un efecto significativo en el aumento de la expresión de las transglutaminasas TGM1 y TGM3.

[0186] El aumento de la expresión de la transglutaminasa refleja un refuerzo del revestimiento córneo y una mejora en la función de barrera que hace posible combatir la piel marchita y/o fina.

[0187] Finalmente, estos resultados muestran un efecto antienviejecimiento de los compuestos (A') y (F) en la piel mediante el refuerzo de la función de barrera de la piel, lo que, en particular, tiene como resultado el combate de los signos del envejecimiento, tales como las arrugas y las líneas de expresión, o también la piel marchita, flácida y/o fina.

**Ejemplo 4: ejemplos de composiciones según la invención**

[0188] Los porcentajes de los compuestos mostrados son porcentajes en peso, con respecto al peso total de la composición en la que están presentes.

[0189] Las composiciones que siguen, aplicadas tópicamente a la piel, permiten combatir los signos del envejecimiento, tales como las arrugas y las líneas de expresión, o también la piel marchita, flácida y/o fina.

**Ejemplo 4.1**

[0190]

Polímero de Carbopol® de Lubrizol	0,3 %
Conservantes	1 %
Compuesto (F)	0,5 %
Agua	q.s. para 100 %

5 [0191] Las cantidades mostradas están como porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición.

**Ejemplo 4.2**

[0192]

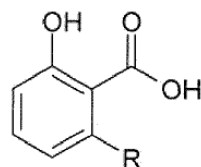
10

Polímero de Carbopol® de Lubrizol	0,3 %
Conservantes	1 %
Compuesto (F)	5 %
Agua	q.s. para 100 %

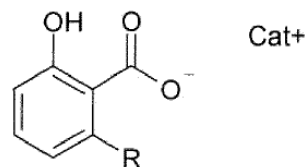
[0193] Las cantidades mostradas están como porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición.

## REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de al menos un compuesto de fórmula (I), de al menos una de sus sales de fórmula (II) o de una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto de fórmula (II):



(I)



(II)

donde:

R representa independientemente un radical alquilo saturado, lineal o ramificado que comprende de 12 a 20 átomos de carbono, y

Cat+ representa un catión orgánico o inorgánico o una mezcla de cationes orgánicos o inorgánicos que permiten conseguir una neutralidad eléctrica del compuesto de fórmula (II) o de la mezcla de compuestos de fórmulas (I) y (II),

como agente(s) destinados a prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico seleccionados entre las arrugas, las líneas de expresión, una piel marchita, una piel flácida y/o una piel fina.

2. Uso según la reivindicación 1, donde R comprende de 14 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 16 átomos de carbono.

3. Uso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que:**

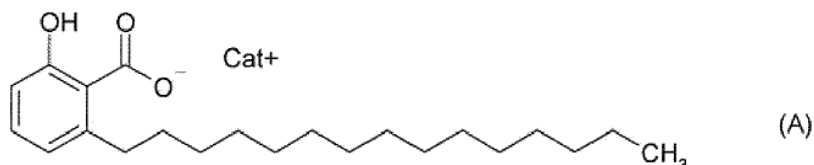
- el catión inorgánico Cat+ se elige entre los metales alcalinos, los metales alcalinotérreos y los metales de transición; y
- el catión orgánico Cat+ se elige entre la forma catiónica de una amina primaria, secundaria o terciaria, y un amonio cuaternario.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el catión Cat+ representa un catión orgánico o una mezcla de cationes orgánicos elegidos entre:

- (i) la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, y
- (ii) un amonio cuaternario  $N^+R_1R_2R_3-L-CO_2H$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferentes, representan un radical alquilo lineal saturado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono y L representa un radical de hidrocarburo bivalente lineal saturado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde Cat+ representa la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D y preferiblemente la forma catiónica de la lisina, la arginina, la alanina o el triptófano, más preferiblemente de la lisina.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto de fórmula (II) es el compuesto de fórmula (A):

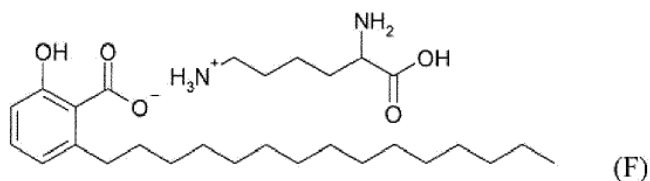


(A)

donde Cat+ es tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5.

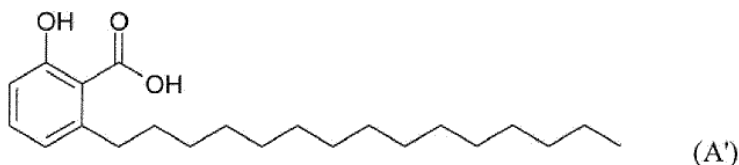
7. Uso según la reivindicación 6, donde el compuesto de fórmula (II) es (A) con Cat+ elegido entre un catión de metal alcalino, preferiblemente un catión de sodio, y la forma catiónica de un aminoácido de forma L o D, preferiblemente la forma catiónica de la lisina, y representa preferiblemente la forma catiónica de la lisina.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto de fórmula (II) es el compuesto de fórmula (F):



5

9. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto de fórmula (I) es el compuesto (A'):



10 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** dicho o dichos compuesto(s) se formula(n) en una composición.

11. Uso según la reivindicación 10, donde dicho o dichos compuesto(s) según la invención se usa(n) en una composición en un contenido total de compuestos (I) y/o (II) en el rango del 0,01 al 20 % en peso, mejor todavía del 0,1 al 10 % en peso, más particularmente del 0,2 al 8 % en peso y en particular del 0,5 al 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

12. Método cosmético no terapéutico para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico, que comprende al menos una fase de aplicación tópica sobre la piel de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), al menos una de sus sales de fórmula (II) o una mezcla que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto de fórmula (II), donde estos compuestos son tal y como se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dichos signos cutáneos del envejecimiento cronobiológico se seleccionan entre las arrugas, las líneas de expresión, una piel marchita, una piel flácida y/o una piel fina.