(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 748 553**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/572	(2006.01)
C07F 9/6553	(2006.01)
C07F 9/30	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/67	(2006.01)
A61K 31/675	(2006.01)
A61K 31/662	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2016** **PCT/EP2016/078511**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017** **WO17093093**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2016** **E 16800945 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019** **EP 3383881**

(54) Título: **Derivados de péptidos fosfínicos para el uso como inhibidores de MMP-12**

(30) Prioridad:

30.11.2015 WO PCT/EP2015/197009

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2020

(73) Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es:

BOUDON, STÉPHANIE;
JACKSON, EILEEN;
SCHUETZ, ROLF;
VOLLHARDT, JÜRGEN, HERBERT;
WIKSTROEM, PETER y
WANDELER, ELIANE, URSULA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 748 553 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

Derivados de péptidos fosfínicos para el uso como inhibidores de MMP-12

Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos de metaloproteasa de matriz-12 (MMP-12), a composiciones cosméticas y farmacéuticas que los contienen y a estos compuestos y composiciones para el uso en la prevención y/o el tratamiento de dolencias asociadas con MMP-12.

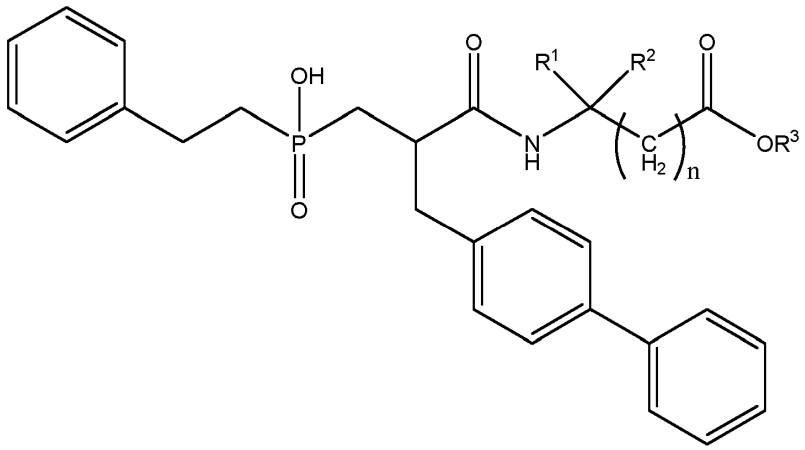
Una característica importante de la piel envejecida y prematuramente envejecida es un alto grado de fragmentación de la matriz dérmica en la que se sabe que las MMPs representan un papel importante en la degradación de proteínas tal como la degradación de elastina y colágeno, que a su vez afecta a la integridad estructural de la dermis. Así, la protección de proteínas de la matriz extracelular tales como elastina y colágeno en la piel humana envejecida o fotoenvejecida mediante la reducción de MMPs es vital para retardar las manifestaciones clínicas del envejecimiento de la piel tales como arrugas, flacidez y laxitud.

A este respecto, está bien documentado en los estudios clínicos humanos que el tratamiento con retinol reduce la expresión de metaloproteasas de matriz y estimula la síntesis de colágeno así como de elastina en piel protegida del sol envejecida naturalmente pero también en piel fotodañada, a través de un efecto inhibidor, entre otras cosas, sobre MMP-12. Sin embargo, se sabe que el retinol tiene efectos secundarios importantes tales como irritación cutánea. Por otra parte, el retinol no es muy estable en composiciones cosméticas y, así, no es fácil de formular.

SCHIODT, C. B. Y COLS: "Phosphinic peptide inhibitors of macrophage metalloelastase (MMP-12), CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, 8, 967-976, 2001 divulga un dipéptido fosfínico, que muestra afinidad para MMP-12.

Así, existe una necesidad en curso de nuevos inhibidores de MMP-12 que sean potencialmente útiles en el tratamiento de daños asociados a la edad en la integridad dérmica y así retrasar el comienzo del envejecimiento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que nuevos compuestos específicos de fórmula (I)



(I)

en la que

n es 0, 1 o 2,

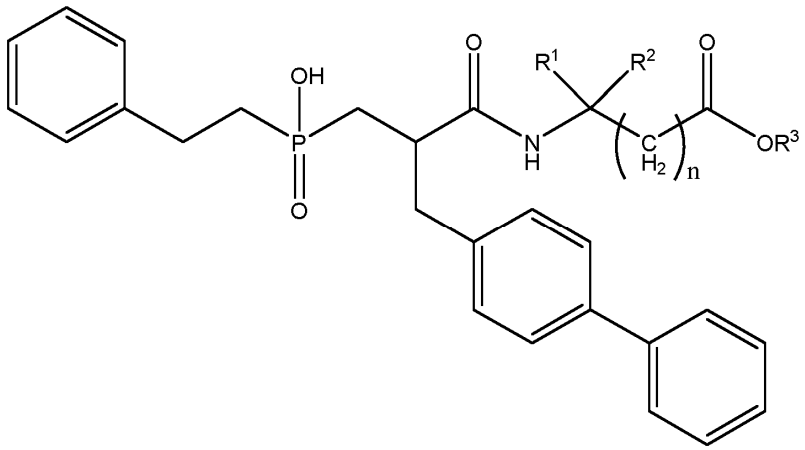
R^1 es H, o una cadena lateral de aminoácido que, si está presente un grupo funcional, puede estar sustituida opcionalmente con un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquil(C_1-C_6)-carbonilo o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo,

R^2 es H o metilo y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo aril-alcanilo(C_1-C_6)

son inhibidores de MMP-12 muy eficaces a niveles de uso muy bajos. Por otra parte, son estables al formularlos en composiciones cosméticas y así particularmente adecuados para el tratamiento de daños en la integridad dérmica asociados a la edad.

Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

n es 0, 1 o 2,

R^1 es H, o una cadena lateral de aminoácido que, si está presente un grupo funcional, puede estar sustituida opcionalmente con un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquil(C_1-C_6)-carbonilo o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo,

R^2 es H o metilo y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo aril-alcanilo(C_1-C_6)

o una de sus sales cosméticamente aceptables.

El término "cadena lateral" de un aminoácido se refiere a la porción del aminoácido unida al esqueleto de NH_2-$\overset{|}{C}H$-COOH común de los aminoácidos respectivos. Por ejemplo, la cadena lateral de la serina es -CH_2-OH y la cadena lateral de la alanina es -CH_3.

El término "aminoácido", según se usa en la presente, se refiere a cualquier aminoácido natural o no natural.

El término 'aminoácido natural' se refiere a los 20 aminoácidos proteogénicos (formadores de proteínas) codificados en el código genético. Estos son: alanina, leucina, isoleucina, valina, metionina, cisteína, serina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina, lisina, triptófano, histidina, fenilalanina, tirosina, glicina y prolina. Aminoácidos no naturales se refiere a cualesquiera compuestos orgánicos que contengan un grupo funcional amina (-NH_2) y carboxílico (-COOH). Particularmente preferidos en todas las realizaciones de la presente invención son los aminoácidos de la fórmula general $H_2NCR^1R^2COOH$, beta-aminoácidos de la fórmula general $H_2NCR^1R^2CH_2COOH$ y gamma-aminoácidos de la fórmula general $H_2NCR^1R^2CH_2CH_2COOH$, en las que R^1 y R^2 son como se definieron anteriormente.

El término 'sustituido', según se usa en la presente, se refiere a la sustitución de un grupo funcional presente en la cadena lateral del amino respectivo tal como un ácido de un grupo -OH, -NH_2 o -NH-.

Ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 son grupos alquilo C_1-C_6 no ramificados o C_3-C_6 ramificados tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Grupos alquilo C_1-C_6 preferidos son metilo, etilo y 1,1-dimetiletilo. En una realización más preferida, R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y 1,1-dimetiletilo (= *terc*-butilo).

Ejemplos de grupos aril-alcanilo(C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo. El grupo aril-alcanilo(C_1-C_6) más preferido en todas las realizaciones de la presente invención es el grupo bencilo.

Se entiende bien que la presente invención abarca los compuestos de fórmula (I) como isómeros ópticamente puros tales como, p. ej., como enantiómeros o estereoisómeros puros así como mezclas de diferentes isómeros tales como, p. ej., como racematos, o mezclas de diastereoisómeros.

El término 'o una de sus sales cosméticamente aceptables' se refiere a compuestos de fórmula (I) en la forma de sal ácida y por adición tal como en la forma de un cloruro, un acetato o una sal de trifluoroacetato o una sal formada mediante la adición de una base tal como una sal alcalina o alcalinotérrea, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Los más preferidos según la presente invención son los compuestos como tales o en la forma de su sal por adición con ácido acético o ácido trifluoroacético. Los más preferidos son los compuestos como tales o en la forma de su sal por adición con ácido trifluoroacético. Estas sales son preparadas fácilmente por un experto en la técnica.

Cadenas laterales de aminoácidos preferidas son las cadenas laterales apolares o polares descargadas de aminoácidos tales como en particular las cadenas laterales de asparagina, glutamina, fenilalanina, metionina, valina, glicina, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2-aminobutírico, alanina, leucina, isoleucina, norleucina, triptófano, tiotriptófano, ciclohexilglicina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, serina, treonina, tirosina, prolina así como cisteína.

Cadenas laterales de aminoácidos no sustituidas ventajosas particulares en todas las realizaciones de la presente invención son las de fenilalanina, metionina, valina, tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico y ciclohexilglicina, las más preferidas son las de tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico y ciclohexilglicina.

Si están presentes, los grupos funcionales de la cadena lateral de aminoácido preferiblemente bien no están sustituidos o bien están sustituidos con un grupo alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, tal como lo más preferiblemente con un grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc). Las cadenas laterales de aminoácido sustituidas más preferidas según la invención son las cadenas laterales de ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico y 1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-triptófano.

Compuestos de fórmula (I) ventajosos particulares son aquellos

en los que n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2,

R^1 es H o una cadena lateral de aminoácido de tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico, ciclohexilglicina, ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico y 1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-triptófano

R^2 es H o metilo, preferiblemente H, y

R se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo metilo, un grupo *terc*-butilo y un grupo bencilo.

Compuestos de fórmula (I) aún más ventajosos son aquellos

en los que n es 0 o 2,

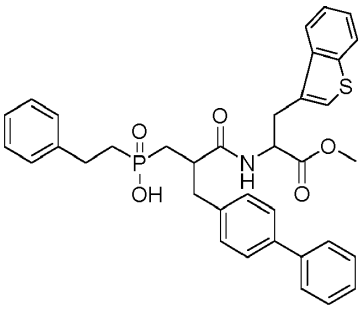
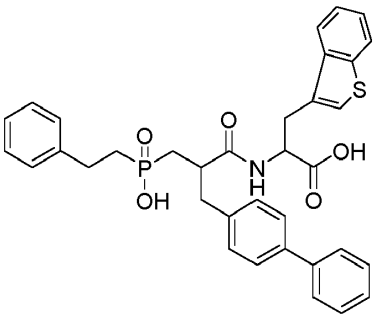
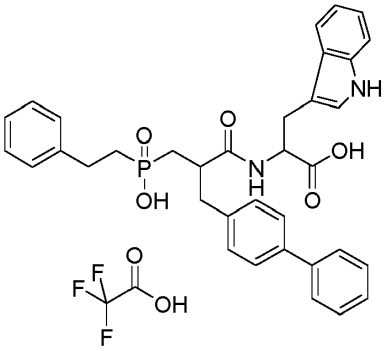
R^1 es H o una cadena lateral de aminoácido de tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico, ciclohexilglicina, ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico y 1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-triptófano

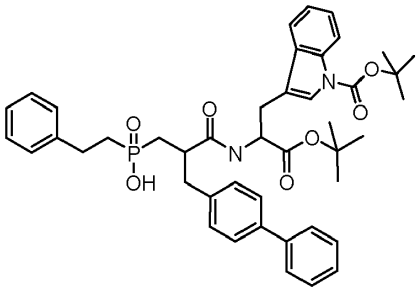
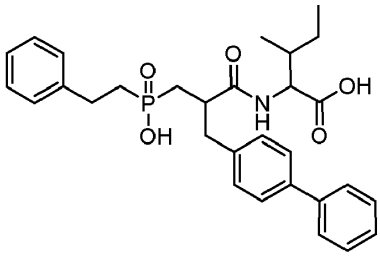
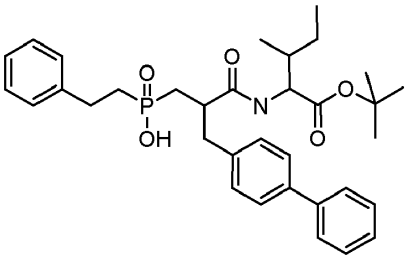
R^2 es H y

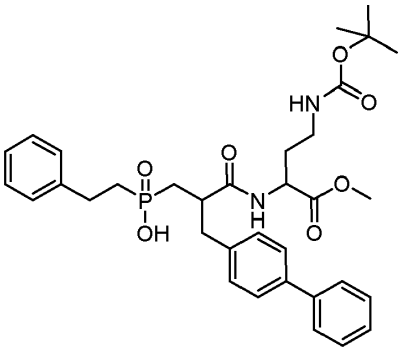
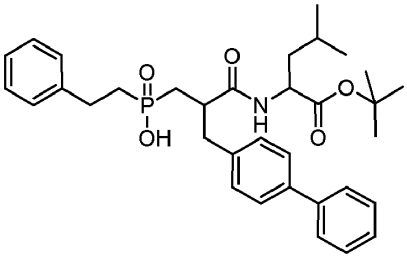
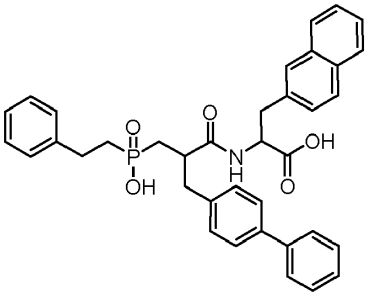
R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo metilo, un grupo *terc*-butilo y un grupo bencilo.

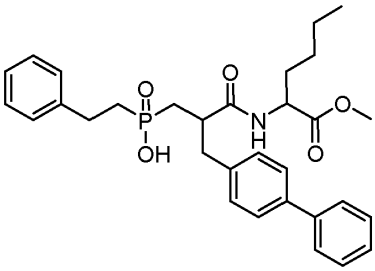
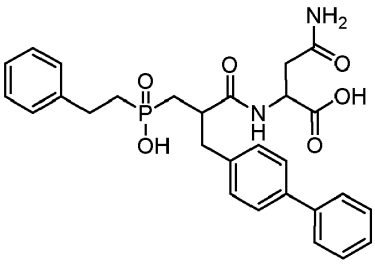
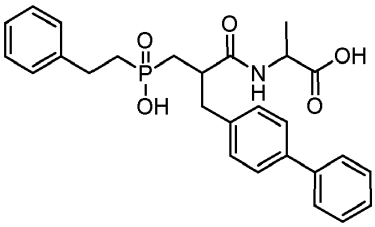
Los compuestos de fórmula (I) más preferidos se esbozan en la tabla 1:

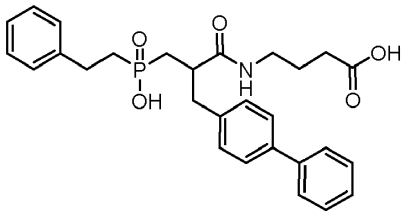
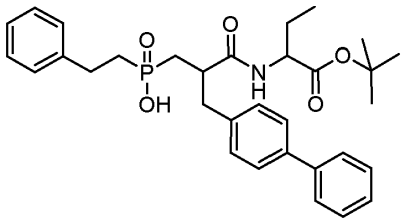
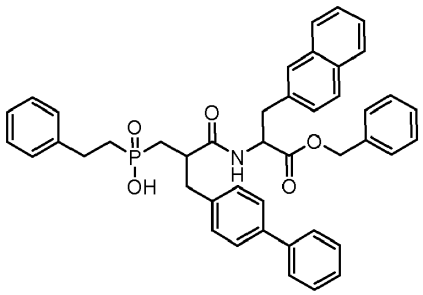
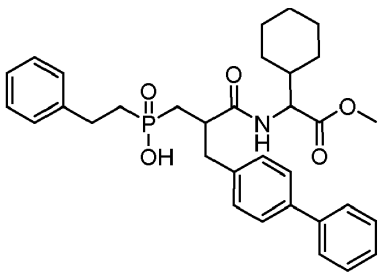
Tabla 1

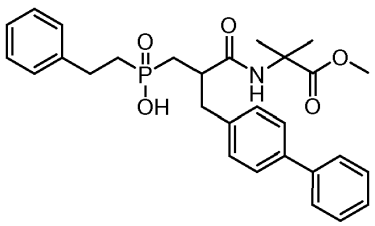
Estructura		Nombre
 n = 0 R^1 = cadena lateral de tiotriptófano R^2 = H R^3 = CH_3	(I)-a	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de tiotriptófano R^2 = H R^3 = H	(I)-b	ácido 2-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propanoico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de tiotriptófano R^2 = H R^3 = H	(I)-c	compuesto de (3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)triptófano con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)

 n = 0 R^1 = cadena lateral de tiotriptófano sustituida con N-Boc R^2 = H R^3 = $CH(CH_3)_3$	(I)-d	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-(terc-butoxi)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de isoleucina R^2 = H R^3 = H	(I)-e	ácido 2-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)-3-metilpentanoico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de isoleucina R^2 = H R^3 = $CH(CH_3)_3$	(I)-f	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-(terc-butoxi)-3-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico

 n = 0 R^1 = cadena lateral de ácido 2,4-diaminobutírico sustituida por Boc R^2 = H R^3 = CH_3	(I)-g	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de leucina R^2 = H R^3 = $CH(CH_3)_3$	(I)-h	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-(terc-butoxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de ácido α-amino-2-naftalenopropiónico R^2 = H R^3 = H	(I)-i	ácido 2-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)-3-(naftalen-2-il)propanoico

 n = 0 R^1 = cadena lateral de norleucina R^2 = H R^3 = CH_3	(I)-j	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-metoxi-1-oxohexan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
n = 0 R^1 = cadena lateral de norleucina cadena lateral R^2 = H R^3 = H	(I)-k	ácido 2-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)hexanoico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de asparagina R^2 = H R^3 = H	(I)-l	(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)asparagina
 n = 0 R^1 = cadena lateral de alanina R^2 = H R^3 = H	(I)-m	(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)alanina

 n = 2 R^1 = H R^2 = H R^3 = H	(I)-n	ácido 4-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)butírico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de ácido 2-aminobutírico R^2 = H R^3 = $CH(CH_3)_3$	(I)-o	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-(terc-butoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
 n = 0 R^1 = cadena lateral de ácido α-amino-2-naftalenopropiónico R^2 = H R^3 = bencilo	(I)-p	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-(benziloxi)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico
 n = 0	(I)-q	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-ciclohexil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico

R^1 = cadena lateral de ciclohexilglicina R^2 = H R^3 = Metilo		
 n = 0 R^1 = cadena lateral de alanina R^2 = Metilo R^3 = Metilo	(I)-r	ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico

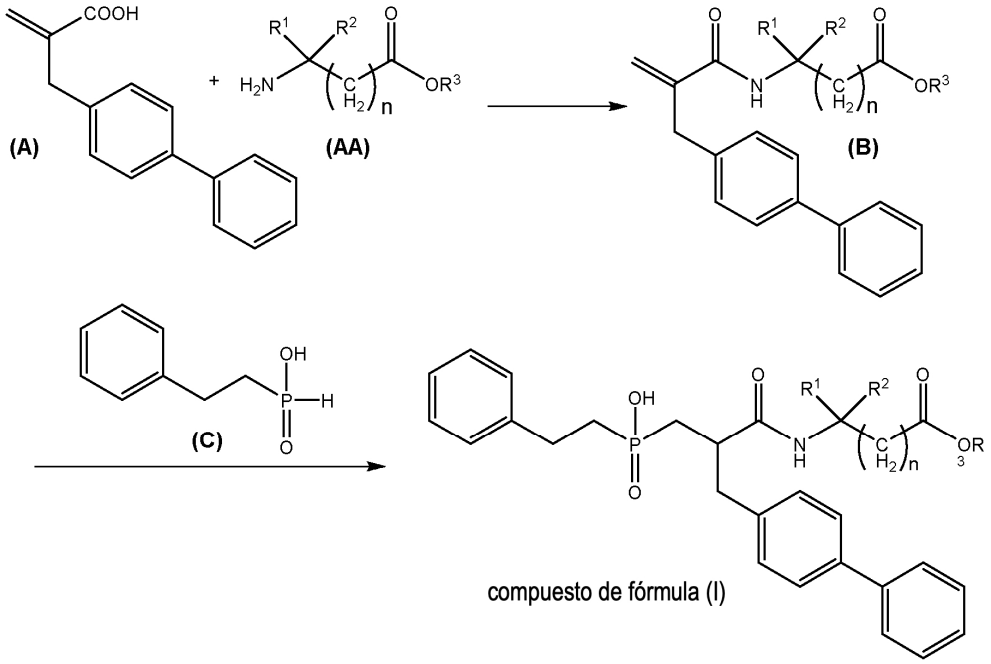
Estereoisómeros particularmente ventajosos según la presente invención son los listados en la tabla 2:

Tabla 2

Nombre	
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-A
((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-aloisoleucina	(I)-B
sal de ((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-triptófano con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)	(I)-C
ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-D
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(terc-butoxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-F
ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(benziloxi)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-G
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxohexan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-H
ácido ((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-asparagina	(I)-I
((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-alanina	(I)-J
compuesto de ((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-triptófano con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)	(I)-K
ácido 4-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)butírico	(I)-L
ácido (2S)-2-((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propanoico	(I)-M
ácido (2S)-2-((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)hexanoico	(I)-N
((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-asparagina	(I)-O
((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-P
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(benziloxi)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-Q
ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(terc-butoxi)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-R
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-ciclohexil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-S

ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((2S,3R)-1-(terc-butoxi)-3-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-T
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((2S,3R)-1-(terc-butoxi)-3-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-U
ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-V

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se pueden preparar según se esboza posteriormente y se ilustra en los ejemplos:



Se acopla ácido 2-bifenil-4-il-acrílico (A) con un éster apropiado del aminoácido respectivo (AA; $R^3 \neq H$) usando técnicas de acoplamiento comunes según se esboza, p. ej., en Peptide chemistry: A practical textbook by M Bodansky (Springer-Verlag, Heidelberg. 1988). El producto intermedio (B) resultante se condensa posteriormente con ácido (2-feniletil)fosfínico (C) según se esboza en Chen y cols (J. Med. Chem 2000, 43, pp 1398-1408) dando como resultado compuestos de fórmula (I) en la que $R^3 \neq H$, que a continuación se pueden someter a hidrólisis del éster, p. ej. usando ácido trifluoroacético en diclorometano para dar los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que $R^3 = H$.

Las mezclas diastereoisómeras así obtenidas se pueden usar como tales o se pueden separar adicionalmente mediante métodos cromatográficos conocidos en la especialidad tales como, p. ej., HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución) preparativa.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a composiciones cosméticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) con todas las definiciones y preferencias que se dan anteriormente y un portador cosméticamente aceptable.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de una fórmula (I) con todas las definiciones y preferencias que se dan en la presente para el uso como un inhibidor de MMP-12, en particular para la protección de elastina y/o colágeno (mediante una reducción de la degradación de elastina/colágeno mediante MMP-12), particularmente en piel envejecida y/o fotodañada.

Por otra parte, la invención se refiere a un compuesto de una fórmula (I) con todas las definiciones y preferencias que se dan en la presente para el uso en la protección de elastina contra la degradación inducida por luz UV-A.

Se prefiere particularmente que los usos según la presente invención sean usos cosméticos, es decir, para el tratamiento cosmético de la piel humana (para embellecer la piel).

Como un incremento de la protección de la elastina y/o el colágeno conduce a una reducción de los signos del envejecimiento de la piel tal como a una reducción de las arrugas, las líneas de expresión, la flacidez y la laxitud, la invención también se refiere a un método para prevenir y/o tratar piel envejecida o senescente tal como preferiblemente alisar arrugas y líneas de expresión, para disminuir su volumen y profundidad, y/o para tratar la flacidez de la piel y para mejorar la firmeza de la piel, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar una composición cosmética según la presente invención con todas las definiciones y preferencias dadas en la presente a la zona afectada y opcionalmente apreciar el efecto.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para el uso en un método para proteger las proteínas de la matriz extracelular tales como en particular la elastina y/o el colágeno, comprendiendo dicho métodos la etapa de aplicar una composición cosmética según la presente invención con todas las definiciones y preferencias dadas en la presente a una zona que lo necesite.

El término 'composición cosmética' se refiere a composiciones que se usan para tratar, cuidar o mejorar la apariencia de la piel y/o el cuero cabelludo. Composiciones cosméticas ventajosas particulares son las composiciones para el cuidado de la piel.

Las composiciones cosméticas según la invención están destinadas preferiblemente a la aplicación tópica, que se debe entender como la aplicación externa a sustancias queratínicas, tales como en particular la piel.

El término 'portador cosméticamente aceptable', según se usa en la presente, se refiere a un medio fisiológicamente aceptable que sea compatible con sustancias queratínicas. Portadores adecuados son muy conocidos en la especialidad y se seleccionan basándose en la aplicación de uso final. Preferiblemente, los portadores de la presente invención son adecuados para la aplicación a la piel (p. ej., filtros solares, cremas, leches, lociones, mascarillas, sueros, hidrodispersiones, bases, cremas, geles en crema o geles, etc.). Estos portadores son muy conocidos para un experto normal en la especialidad y pueden incluir uno o más diluyentes, excipientes, aditivos o vehículos de carga líquidos o sólidos compatibles, que sean adecuados para la aplicación a la piel. La cantidad exacta de portador dependerá del nivel del compuesto de fórmula (I) y cualesquiera otros ingredientes opcionales que un experto normal en la especialidad clasificaría como distintos del portador (p. ej., otros componentes activos). Las composiciones de la presente invención comprenden preferiblemente de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,999%, más preferiblemente de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,99%, aún más preferiblemente de 90% a aproximadamente 99%, y, lo más preferiblemente, de aproximadamente 93% a aproximadamente 98%, en peso de la composición, de un portador.

Las composiciones cosméticas de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de tipos de productos, incluyendo cremas, ceras, pastas, lociones, leches, espumas, geles, aceites, tónicos y pulverizaciones. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se formulan en lociones, cremas, geles y pulverizaciones. Estas formas de producto se pueden usar para un número de aplicaciones, incluyendo, pero no limitadas a, lociones para manos y cuerpo, hidratantes faciales, preparaciones contra el envejecimiento, maquillajes incluyendo bases, y similares. Cualesquiera componentes adicionales requeridos para formular estos productos varían con el tipo de producto y pueden ser elegidos normalmente por un experto en la especialidad.

Si las composiciones de la presente invención se formulan como un aerosol y se aplican a la piel como un producto pulverizado, se añade un propelente a la composición.

La cantidad del compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética puede ser ajustada fácilmente por un experto en la especialidad a fin de conseguir el efecto beneficioso deseado.

Preferiblemente, la cantidad del compuesto de fórmula (I) en las composiciones cosméticas según la presente invención es al menos 1 ppm basado en el peso total de la composición cosmética. En todas las realizaciones de la presente invención, la cantidad del compuesto de fórmula (I) se selecciona preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,00001 a 0,5% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 0,0001 a 0,25% en peso, lo más preferiblemente en el intervalo de 0,0001 a 0,1% en peso basado en el peso total de la composición cosmética.

Las composiciones cosméticas según la presente invención se pueden preparar mediante métodos convencionales en la especialidad tales como, p. ej., al mezclar un compuesto de fórmula (I) con todas las definiciones y preferencias dadas en la presente con el portador cosméticamente aceptable.

Las composiciones cosméticas de la invención (incluyendo el portador) pueden comprender adyuvantes y aditivos cosméticos convencionales, tales como conservantes/antioxidantes, sustancias grasas/aceites, agua, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, agentes antiespumantes, componentes estéticos tales como fragancias, tensioactivos, cargas, polímeros aniónicos, catiónicos, iniónicos o anfóteros o sus mezclas, propelentes, agentes acidificantes o basificantes, tintes, colorantes, abrasivos, absorbentes, agentes quelantes y/o agentes secuestradores, aceites esenciales, estimulantes para la piel, astringentes, pigmentos o cualesquiera otros ingredientes formulados habitualmente en estas composiciones.

Según la presente invención, las composiciones cosméticas según la invención también pueden comprender ingredientes cosméticamente activos adicionales usados convencionalmente en composiciones cosméticas. Ingredientes activos ejemplares abarcan agentes de aclaramiento de la piel; filtros UV, agentes para el tratamiento de la hiperpigmentación; agentes para la prevención o la reducción de la inflamación; agentes reafirmantes, hidratantes, calmantes y/o energizantes así como agentes para mejorar la elasticidad y la barrera cutánea.

Ejemplos de excipientes, diluyentes, adyuvantes, aditivos cosméticos así como ingredientes activos comúnmente usados en la industria del cuidado de la piel que son adecuados para el uso en las composiciones cosméticas de la presente invención se describen por ejemplo en the International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook de Personal Care Product Council (http://www.personalcarecouncil.org/), accesible mediante la INFO BASE en línea (http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp), sin estar limitados a esto.

Las cantidades necesarias de los ingredientes activos así como los excipientes, diluyentes, adyuvantes, aditivos, etc. cosméticos, basándose en la forma de producto y la aplicación deseadas, pueden ser determinadas fácilmente por el experto. Los ingredientes adicionales se pueden añadir bien a la fase oleosa, bien a la fase acuosa o bien separadamente según se considere apropiado.

Los ingredientes cosméticamente activos útiles en la presente pueden proporcionar en algunos casos más de un beneficio o funcionar a través de más de un modo de acción.

Por supuesto, un experto en esta técnica tendrá cuidado de seleccionar los ingredientes, adyuvantes, diluyentes y aditivos adicionales opcionales mencionados anteriormente y/o sus cantidades de modo que las propiedades ventajosas asociadas intrínsecamente con la combinación según la invención no se vean afectadas, o no lo hagan sustancialmente, por la adición o las adiciones previstas.

Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden estar en la forma de una suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas, o alternativamente en la forma de una emulsión o microemulsión, en particular de tipo de aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O), de tipo silicona en agua (Si/W) o agua en silicona (W/Si), emulsión de PIT, emulsión múltiple (p. ej. de tipo aceite en agua en aceite (O/W/O) o agua en aceite en agua (W/O/W)), emulsión de Pickering, hidrogel, gel alcohólico, lipogel, solución uni- o multifásica o dispersión vesicular u otras formas habituales, que también se pueden aplicar mediante lápices, como mascarillas o como pulverizaciones.

Si la composición cosmética es una emulsión, tal como en particular una emulsión de O/W, W/O, Si/W, W/Si, múltiple de O/W/O, W/O/W o de Pickering, entonces la cantidad de la fase oleosa presente en estas emulsiones cosméticas es preferiblemente al menos 10% en peso, tal como en el intervalo de 10 a 60% en peso, preferiblemente en el intervalo de 15 a 50% en peso, lo más preferiblemente en el intervalo de 15 a 40% en peso, basado en el peso total de la composición cosmética.

En una realización, las composiciones cosméticas según la presente invención están ventajosamente en la forma de una emulsión de aceite en agua (O/W) que comprende una fase oleosa dispersada en una fase acuosa en presencia de un emulsionante de O/W. La preparación de estas emulsiones de O/W es muy conocida para un experto en la especialidad.

Si la composición cosmética según la invención es una emulsión de O/W, entonces contiene ventajosamente al menos un emulsionante de O/W o Si/W seleccionado de la lista de estearato-citrato de glicerilo, estearato de glicerilo SE (autoemulsionante), ácido esteárico, sales de ácido esteárico, diestearato de poligliceril-3-metilglucosa. Emulsionantes adecuados adicionales son ésteres de fosfato y sus sales tales como fosfato de cetilo (p. ej. como Amphisol® A de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato de dietanolamina (p. ej. como Amphisol® DEA de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato potásico (p. ej. como Amphisol® K de DSM Nutritional Products Ltd.), cetearilsulfato sódico, gliceril-oleato-fosfato sódico, fosfato de glicéridos vegetales hidrogenados y sus mezclas. Emulsionantes adecuados adicionales son oleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, isoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, cetearilglucósido, laurilglucósido, decilglucósido, estearoilglutamato sódico, poliestearato de sacarosa y poliisobuteno hidratado. Por otra parte, se pueden usar como un emulsionante uno o más polímeros sintéticos. Por ejemplo, copolímeros de PVP-eicoseno, polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30, y sus mezclas.

El al menos un emulsionante de O/W, respectivamente Si/W, se usa preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 10% en peso, en particular en el intervalo de 0,5 a 6% en peso, tal como más en particular en el intervalo de 0,5 a 5% en peso, tal como lo más en particular en el intervalo de 1 a 4% en peso, basado en el peso total de la composición cosmética.

Emulsionantes de O/W adecuados particulares para ser usados en las composiciones cosméticas según la invención abarcan emulsionantes de éster de fosfato tales como ventajosamente etilfosfato de alquilo 8-10, fosfato de alquilo C9-15, fosfato de cetearet-2, fosfato de cetearet-5, fosfato de cetet-8, fosfato de cetet-10, fosfato de cetilo, fosfato de paret-4 C6-10, fosfato de paret-2 C12-15, fosfato de paret-3 C12-15, fosfato de DEA-cetearet-2, fosfato de DEA-cetilo, fosfato de DEA-olet-3, cetilfosfato potásico, fosfato de decet-4, fosfato de decet-6 y fosfato de trilauret-4.

Un emulsionante de O/W adecuado particular que se va a usar en las composiciones cosméticas según la invención es cetilfosfato potásico, p. ej. disponible comercialmente como Amphisol® K en DSM Nutritional Products Ltd Kaiseraugst.

Otra clase adecuada particular de emulsionantes de O/W son sistemas autoemulsionantes iniónicos derivados de aceite de oliva, p. ej. conocidas como (nombre INCI) olivato de cetearilo y olivato de sorbitano (composición química: éster de sorbitano y éster cetearílico de ácidos grasos de aceite de oliva) vendidos bajo el nombre comercial OLIVEM 1000.

En una realización particular, la invención se refiere a composiciones cosméticas con todas las definiciones y preferencias dadas en la presente en la forma de emulsiones de O/W que comprenden una fase oleosa dispersada en una fase acuosa en presencia de un emulsionante de O/W en donde el emulsionante de O/W es cetilfosfato potásico. La cantidad de fase oleosa en estas emulsiones de O/W es preferiblemente al menos 10% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 10 a 60% en peso, lo más preferiblemente en el intervalo de 15 a 50% en peso, tal como en el intervalo de 15 a 40% en peso.

Las composiciones cosméticas según la invención tienen en general un pH en el intervalo de 3 a 10, preferiblemente un pH en el intervalo de 4 a 8 y lo más preferiblemente un pH en el intervalo de 4 a 7,5. El pH se puede ajustar fácilmente según se desee con ácidos adecuados, tales como, p. ej., ácido cítrico, o bases, tales como hidróxido sódico (p. ej. como solución acuosa), trietanolamina (TEA Care), trometamina (Trizma Base) y aminometilpropanol (AMP-Ultra PC 2000), según métodos estándar de la especialidad.

La cantidad de la composición cosmética que se va a aplicar a la piel no es crítica y puede ser ajustada fácilmente por un experto en la especialidad. Preferiblemente, la cantidad se selecciona en el intervalo de 0,1 a 3 mg/cm^2 de piel, tal como preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 2 mg/cm^2 de piel y lo más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2 mg/cm^2 de piel.

Usos adecuados adicionales de los compuestos según la presente invención abarcan aplicaciones farmacéuticas. Así, los compuestos según la presente invención se pueden usar para preparar una composición farmacéutica junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualquier trastorno y enfermedad en los que sea deseable inhibir MMP-12 en un paciente que lo necesite, tal como, p. ej., para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del cáncer, la artritis reumatoide, la osteoartritis.

La invención se ilustra además con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, en los que todos los porcentajes son en peso basado en el peso total a menos que se especifique otra cosa.

Parte experimental

1. Información General

Abreviaturas:

AA Aminoácido

DMF: N,N-dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etilo

DCM: Diclorometano

MeCN: Acetonitrilo

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

BTU: Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

BSA: N,O-bis(trimetilsilil)acetamida

TFA: Ácido trifluoroacético

n. a.: no analizado

FCS suero de ternero fetal

P/S Penicilina/estreptomicina

TGFb1 factor de crecimiento transformante, beta 1

HBSS Solución salina equilibrada de Hank

PBS Solución salina tamponada con fosfato

BSA Albúmina sérica bovina

Los espectros de MS/HPLC se midieron en un sistema de HPLC Waters Alliance 2695, equipado con una columna analítica Waters Symmetry C18, de 3,5 µm, 4,6 mm X 50 mm y con un detector de serie de fotodiodos (PDA) Waters 2996 que funciona en el intervalo de longitudes de onda 200-400 nm acoplado a un espectrómetro de masas Waters ZQ 4000 (detector de un solo cuadrupolo) que funciona en modo de ionización por electropulverización positiva (ESI+) y que detecta en el intervalo de m/z 100-1500. Se usaron como eluyentes H_2O + TFA al 0,07% (fase A) y MeCN + TFA al 0,07% (fase B), con un caudal de 1,0 ml/min.

Purificaciones por HPLC preparativa: realizadas en un sistema Waters Prep LC 2000 equipado con una columna preparativa Grom Saphir 110, C18, de 10 µm, 50 mm X 300 mm y un detector UV-Vis de doble longitud de onda Waters 2487 que funciona a 220 nm y 254 nm.

Se usaron como eluyentes H_2O + TAF al 0,07% (fase A) y MeCN + TFA al 0,07% (fase B), con un caudal de 65 ml/min.

En lo siguiente, se ilustra la preparación de dos compuestos según la invención (I)-J y (I)-N. Los otros compuestos esbozados en la Tabla 1, 2 y la Tabla 3 se han preparado según esto.

Ejemplo 1

Preparación de ((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)-propanoil)-L-alanina (I)-J y ((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxil-(fenetil)-fosforil)metil)propanoil)-L-alanina (I)-J'

Se disolvieron 350 mg (1,47 mmol) de ácido 2-bifenil-4-il-acrílico en 4 ml de DMF y se enfriaron hasta 5°C. Posteriormente, se añadieron 495 mg de TBTU y 512 µl de DIPEA, seguido por una solución de 320 mg de H-Ala-OtBu • HCl (1,76 mmol) en 3 ml de DMF junto con 299 µl de DIPEA. Después de agitar durante 30 min a 5°C y durante la noche a TA, el producto en bruto se aisló mediante la evaporación del disolvente. El residuo se disolvió en 30 ml de EtOAc y se lavó consecutivamente con ácido cítrico al 10%, $NaHCO_3$ al 10% y solución saturada de NaCl. Después del secado sobre Na_2SO_4 y la evaporación del disolvente, se obtenían 500 mg de un aceite. HPLC (220 nm) - 95%, $[M+H]^+$, encontrado 366 (teór. 366). El producto intermedio obtenido (475 mg, 1,3 mmol) se disolvió en 5 ml de BSA junto con 265 mg (1,56 mmol) de ácido (2-fenetil)-fosfínico bajo una corriente de argón, seguido por calentamiento hasta alrededor de 70°C durante 62 h (94% de conversión). La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y BSA desactivada mediante la adición de 10 ml de agua. Después del lavado a fondo con agua dulce y solución saturada de NaCl, el secado sobre Na_2SO_4, la filtración y la evaporación del disolvente, se obtenían 630 mg de un aceite amarillento. El producto en bruto se cromatografió usando HPLC preparativa para separar los dos diastereoisómeros formados, dando después de la liofilización:

295 mg de ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(-1-(terc-butoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico que consiste principalmente en el isómero (S/S) (80%) y 146 mg que consisten principalmente en el isómero (R/S) (82%)).

ESI-MS $[M+H]^+$: encontrado 536,4 para ambos picos (teór: 536,3).

Cada fracción se hidrolizó hasta el ácido correspondiente al disolver el compuesto respectivo en 2 ml de DCM y añadir 2 ml de TFA al 95%. Al finalizar la hidrólisis del éster y la evaporación del disolvente, los productos en bruto se cromatografiaron con HPLC preparativa dando

171 mg de (I)-J como polvo incoloro, pureza: 98% (HPLC), *ESI-MS* $[M+H]^+$: 480,3 (teór: 480,2) y

62 mg de (I)-J' como polvo blancuzco, pureza: 97% (HPLC), *ESI-MS* $[M+H]^+$: encontrado 480,3 (teór: 480,2).

Ejemplo 2

ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxohexan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico (I)-H y ácido (2S)-2-((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)hexanoico (I)-N

Se disolvieron 350 mg (1,47 mmol) de ácido 2-bifenil-4-il-acrílico en 4 ml de DMF y se enfriaron hasta 5°C. Posteriormente, se añadieron 495 mg de TBTU y 512 µl de DIPEA, seguido por una solución de 320 mg de H-Nle-OMe • HCl (1,76 mmol) en 3 ml de DMF junto con 299 µl de DIPEA. Después de agitar durante 30 min a 5°C y durante la noche a TA, el producto en bruto se aisló mediante la evaporación del disolvente. El residuo se disolvió en 30 ml de EtOAc y se lavó consecutivamente con ácido cítrico al 10%, $NaHCO_3$ al 10% y solución saturada de NaCl. Después del secado sobre Na_2SO_4, la filtración y la evaporación del disolvente, se obtenían 523 mg de un aceite. HPLC (220 nm) - 83%, LC-MS: $[M+H]^+$, encontrado 366 (teór. 366). El producto intermedio (523 mg, 1,33 mmol) se disolvió en 5 ml de BSA junto con 285 mg (1,68 mmol) de ácido (2-fenetil)-fosfínico bajo una corriente de argón, seguido por calentamiento hasta alrededor de 70°C. Después de 15 h, la comprobación mediante HPLC indicaba aprox. 70% de conversión. Se añadió BSA reciente junto con 200 mg de ácido (2-fenetil)-fosfínico y la agitación continuó bajo argón durante un total de 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y BSA desactivada mediante la adición de 10 ml de agua. Después del lavado a fondo con agua dulce y solución saturada de NaCl, el secado sobre Na_2SO_4, la filtración y la evaporación del disolvente, se obtenían 710 mg de un aceite amarillento. El producto en bruto se cromatografió usando HPLC preparativa para separar los dos diastereoisómeros formados, dando después de la liofilización

36 mg de ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxohexan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico (I)-H como un polvo blancuzco y

69 mg de ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxohexan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico (I)-H' como un polvo blancuzco y 257 mg de una mezcla de (I)-H (51%) y (I)-H' (47%)

ESI--MS $[M+H]^+$: encontrado 536,4 para ambos picos (teór: 536,3).

Cada fracción se saponificó suavemente hasta el ácido correspondiente al disolver en THF y añadir 1,1 eq de LiOH. Al finalizar la hidrólisis del éster, cada mezcla de reacción se acidificó y se extrajo con EtOAc y el producto en bruto se cromatografió con HPLC preparativa dando

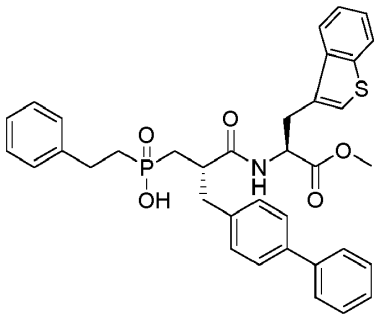
88 mg de ácido (2S)-2-((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)-propanamido)hexanoico (I)-N' como un polvo blancuzco. Pureza: 99% (HPLC); ESI-MS $[M+H]^+$: encontrado 522,2 (teór: 522,2) y

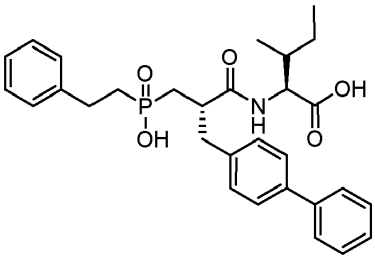
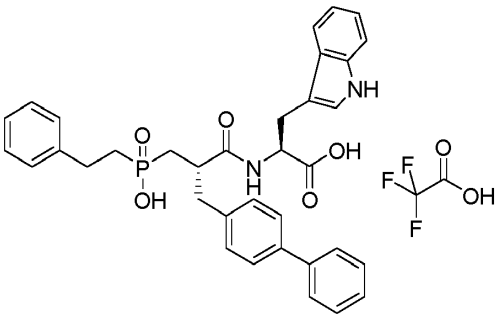
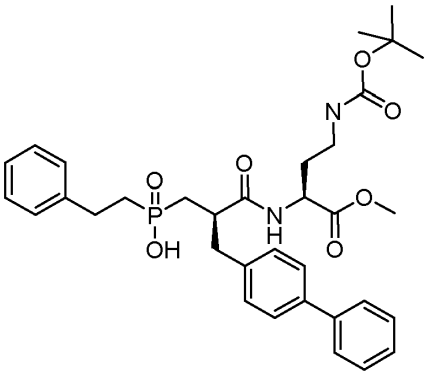
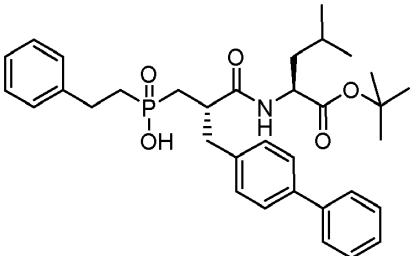
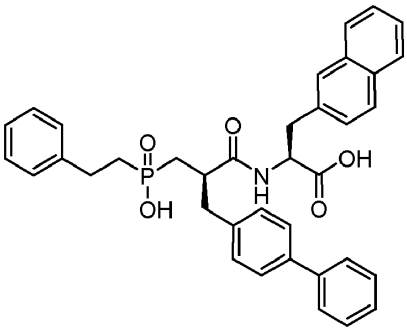
80 mg de ácido (2S)-2-((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)-propanamido)hexanoico (I)-N como un polvo blancuzco. Pureza 90% (HPLC); ESI-MS $[M+H]^+$: encontrado 522,2 (teór: 522,2)

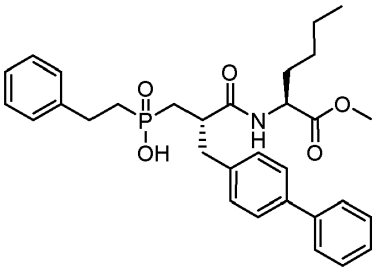
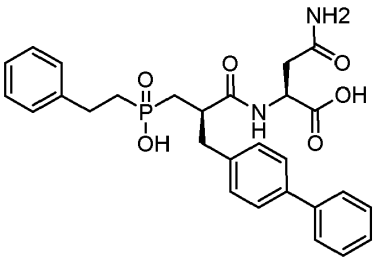
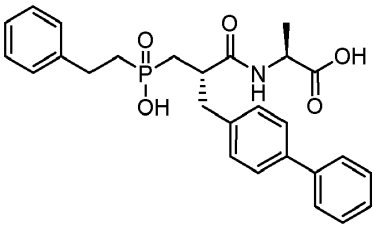
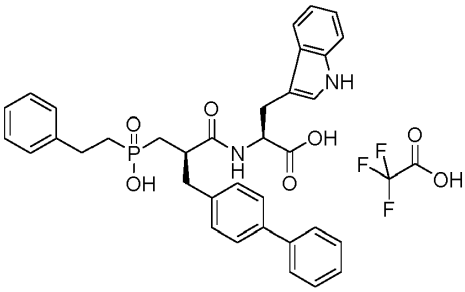
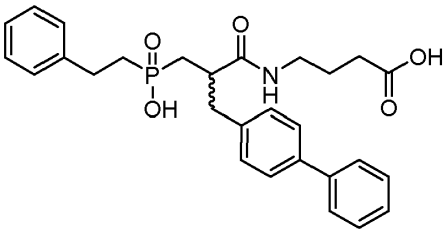
Ejemplo 3: Inhibición de MMP-12

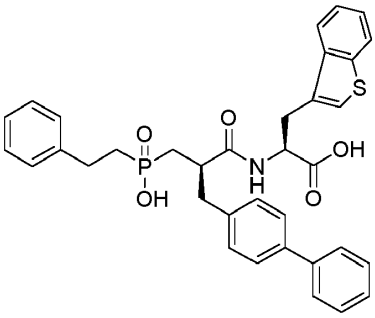
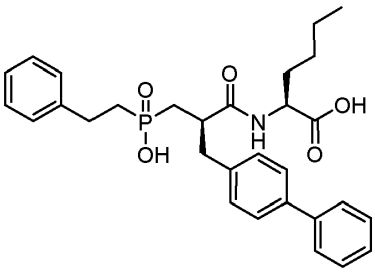
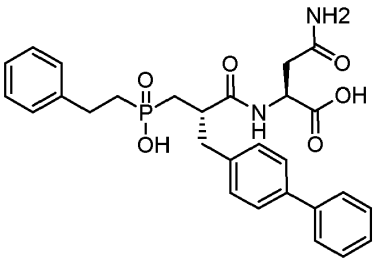
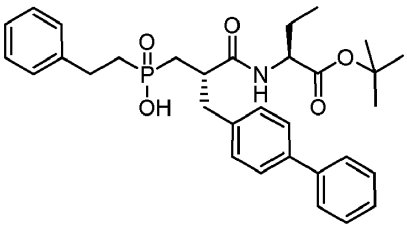
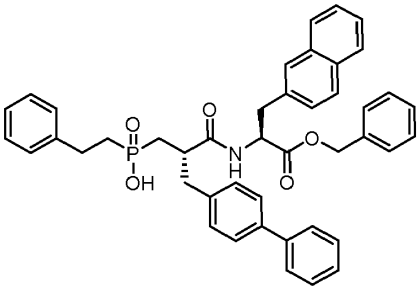
La actividad inhibidora de MMP-12 se cuantificó mediante análisis fluorométrico usando el MMP-12 Fluorometric Drug Discovery Kit (Enzo Life Sciences Inc., Farmingdale, NY, EE. UU. de A.) según las instrucciones del fabricante.

Tabla 3-1: Resultados del ensayo

Nº	**Compuesto**		**% Inhibición después de 20 min**		
			10 µM	1 µM	0,5 µM
1		(I)-A	92	82	75

2		(I)-B	92	94	94
3		(I)-C	92	94	93
4		(I)-D	91	90	85
5		(I)-F	91	82	73
6		(I)-G	91	85	78

7		(I)-H	91	89	83
8		(I)-I	90	89	84
9		(I)-J	90	94	93
10		(I)-K	90	79	69
11		(I)-L	90	82	75

12		(I)-M	89	64	52
13		(I)-N	89	n.a.	n.a.
14		(I)-O	88	n.a.	n.a.
15		(I)-P	88	n.a.	n.a.
16		(I)-Q	83	n.a.	n.a.

17		(I)-R	82	n.a.	n.a.
18		(I)-S	82	n.a.	n.a.
19		(I)-T	75	n.a.	n.a.
20		(I)-U	72	n.a.	n.a.
21		(I)-V	61	n.a.	n.a.

Ejemplo 4-1: Inhibición de la degradación de las fibras de elastina producidas por fibroblastos dérmicos humanos

Fibroblastos dérmicos humanos se precultivaron en DMEM, FCS al 10%, P/S al 1% durante 48 h antes de someterlos a inanición en DMEM, FCS al 0,2%, P/S al 1% durante 24 h. Para inducir la producción de fibras de elastina, se añadió TGFb1 (10 ng/ml) y se incubó durante 5 días. Después de la incubación con TGFb1, el medio se descartó cuidadosamente y las células se lavaron con tampón de ensayo (HBSS, HEPES 25 µM). Mientras tanto, MMP-12 (200 U/ml) y los compuestos se mezclaron en tampón de ensayo y se dejaron interactuar durante 30 min. A continuación, esta mezcla se añadió a las células y se incubó durante 2 h a 37°C.

A continuación, las células se fijaron con metanol enfriado con hielo durante 5 min y se rehidrataron mediante PBS. Los sitios inespecíficos se bloquearon con BSA al 1% en PBS durante 1 h a temperatura ambiente. Las fibras de elastina se detectaron usando un anticuerpo primario contra elastina y el primer anticuerpo se detectó con anticuerpo secundario conjugado a AlexaFluor 488. Finalmente, los núcleos se tiñeron por contraste con DAPI. Las células teñidas se analizaron con the Thermo Scientific ArrayScan XTI Live High Content Platform. Se adquirieron 49 fotografías por pocillo con un objetivo de 20 aumentos y como lectura se usó la superficie cubierta por las fibras de elastina. El % de inhibición de la degradación de las fibras de elastina se calculó del siguiente modo:

% protección de degradación de la red de fibras de elastina = 100 – [(superficie máx. – superficie mín.)/(superficie máx. – superficie de inhibidor)*100]

en la que

superficie máx. = superficie cubierta por fibras de elastina de células de control no tratadas

superficie mín. = superficie cubierta por fibras de elastina de células tratadas con MMP12

superficie de inhibidor = superficie cubierta por fibras de elastina de células tratadas con MMP12 e inhibidor.

Los resultados se esbozan posteriormente en la tabla 4-1.

Tabla 4-1

Compuesto	**% protección de degradación de la red de fibras de elastina**		
	20 µM	**1 µM**	**0,05 µM**
(I)-C$^{\Delta}$	92,03	84,78	44,07
(I)-c*	87,95	71,96	24,86
(I)-J$^{\Delta}$	91,72	68,42	26,46
(I)-m*	80,76	64,88	8,95
(I)-B$^{\Delta}$	90,12	81,75	17,38
(I)-e*	83,73	68,17	12,44
(I)-k*	98,72	84,79	25,93
(I)-O$^{\Delta}$	89,07	45,61	13,75
(I)-l*	105,48	54,65	18,25
(I)-n*	76,78	30,36	41,01

$^{\Delta}$ Estereoisómero puro
* Mezcla de estereoisómeros

Ejemplo 4-2: ***Elastina dérmica total después de la irradiación UV***

Se ha usado piel humana procedente de cirugía plástica abdominal clasificada como "Intermedia" (ángulo ITA° = 53°). Las muestras de piel se cortaron en fragmentos de aprox. 8x3 mm (Ø x grosor) y se cultivaron hasta el día 6 en una interfase aire-líquido en un anillo perforado de acero inoxidable en contacto con un medio de cultivo (medio Williams'E modificado), el medio de cultivo se renovó cada tres días. Se usaron ocho especímenes de piel para cada tratamiento. Cada muestra de prueba (4 µl) se aplicó tópicamente dos veces al día, inmediatamente después de la irradiación UV y se renovó 4 horas después sobre cada fragmento después de una limpieza suave de la superficie con una torunda de algodón seguido por la cobertura con una membrana de aporte de 6 mm de Ø, procedimiento que se repitió diariamente. Las muestras se irradiaron diariamente con 800% de la dosis biológica eficaz de luz del día (BED; Del Bino y cols, Pigment Cell research, 19, 2006) igual a una dosis de UVA de 45 J/cm^2 usando un sistema BIO-SUN (Vilber Lourmat) adoptado. El día 6, doce secciones de piel se inmunotiñeron con anticuerpo antielastina monoclonal de ratón (Sigma cat#E4013). La dermis papilar se selecciona para el análisis. La evaluación se ha realizado al estimar tanto la intensidad de color como la distribución con el software de análisis IMAGE J (NIH). Dos portaobjetos de cada muestra de piel se han procesado mediante adquisición de imágenes y análisis relacionado (es decir, 12 imágenes para cada tratamiento). La puntuación de la elastina dérmica de la muestra no tratada con UV se fijó hasta 100%.

Tabla 4-2: Elastina Dérmica el día 6

Tratamiento	Concentración [µm]	Elastina dérmica [%]	Incremento frente a no tratado con UV
NO UV	-	**100**	
No tratado UV	-	**81**	
(IV-c) - UV	100	**123**	**+ 52%**
(II-m) - UV	100	**106**	**+ 30%**
(IV-k)-UV	100	**125**	**+ 54%**

((Muestra de elastina dérmica – Elastina Dérmica - UV)/Elastina Dérmica UV * 100%)

Como se puede deducir a partir de los resultados esbozados en la tabla 4-2, los compuestos según la presente invención contrarrestan el daño UV mientras que restauran o incluyo mejoran la elastina dérmica en la dermis papilar.

Ejemplo 5: Composición cosmética

La Tabla 5-1 esboza emulsiones O/W ejemplares, en donde un compuesto (finalmente como mezcla de estereoisómeros) seleccionado del grupo de I (a-r) [Tabla 1] y (I)-(A-V) [Tabla 2], se incorpora en la cantidad indicada.

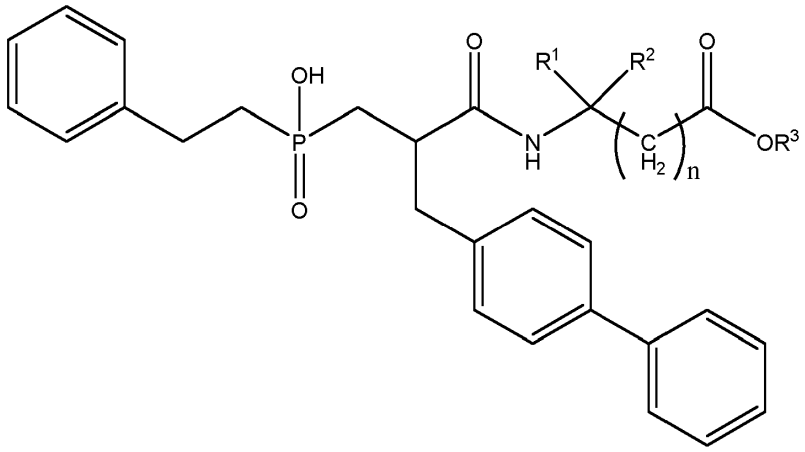
Tabla 5-1: Emulsión O/W ejemplar

Emulsiones O/W	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Estearato de Glicerilo	2,5	2	1,2	1			1	1
Estearato de PEG-40	1							
Estearato de PEG-100		2,5						1
Cetearet-20					1			
Estearato-Citrato de Glicerilo						0,5		
Cetilfosfato Potásico							3	1,5
Ácido Esteárico			2,5	3				
Alcohol Cetearílico	4			2			2	
Alcohol Estearílico		2	1					
Alcohol Cetílico			1	1				0,5
Polímero Cruzado de Acrilatos/Acrilato de Alquilo C_{10-30}				0,2	0,2	0,4	0,2	
Carbómero	0,1		0,2					
Goma de Xantano		0,3						0,3
Benzoato de Alquilo C_{12-15}	5			2	5	5	10	5
Vaselina	5		3					
Dicaprilato/Dicaprato de Butilenglicol		4	2		9			9
Polideceno Hidrogenado			3		2			2
Triglicérido Caprílico/Cáprico	1	3		5		5	5	
Ciclometicona		5	2			10		
Metilpropanodiol	2				3			3
Glicerina	4	7	3	4	3		5	3
Glicerilglucósido	3,5	3	1	1	2			2

Alcohol desnat.	1	3	0,5	10	4	8		4
Butilenglicol			3					
Ascorbilglucósido		0,5		1,0		1,5		0,1
Ubiquinona (Coenzima 10)	0,1		0,05				0,01	
Ácido Hialurónico					0,2			
Bisabolol	0,5						0,2	
Salicilato de Isotridecilo			1	3	5	2	3	5
Compuesto seleccionado del grupo de I (a-r) y (I)-(A-V)	0,001	0,25	0,0001	0,05	0,1	0,0003	0,03	0,002
Adipato de Dibutilo	1,5	3						
Sebacato de Diisopropilo		1	1	2	3			
Benzoato de Etilhexilo						0,75	1,5	1
Dióxido de Titanio (PARSOL TX)			0,5	2				
Metilen-Bis-Benzotriazoiltetrametilbutilfenol			0,5	4		6		2
Metoxicinamato de Etilhexilo					2			
Ácido fenilbenzimidazolsulfónico				2		2	2	
Butilmetoxidibenzoilmetano		1		2	2	3	3	3
Metilbenzilidenalcanfor					2	3		
Octocrileno		5				2	10	
Polisilicona-15				2		3		
Salicilato de Etilhexilo					5			
Homosalato			4		2			
Bis-Etilhexiloxifenolmetoxifeniltriazina		1,5						2
Sílice	1		2,5			0,5		
Sílice y Meticona		4		1	2,5			
Polímero cruzado de Metacrilato de Metilo				1			2	
EDTA Disódico	0,1					0,5		
Fragancia, Conservantes	c. s.							
Hidróxido Sódico	c. s.							
Agua	Hasta 100							

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

n es 0, 1 o 2,

R^1 es H, o una cadena lateral de aminoácido que, si está presente un grupo funcional, puede estar sustituida opcionalmente con un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquil(C_1-C_6)-carbonilo o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo,

R^2 es H o metilo, y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo aril-alcanilo(C_1-C_6)

o una de sus sales cosméticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que la cadena lateral de aminoácido es una cadena lateral apolar o una polar descargada de un aminoácido.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la cadena lateral de aminoácido se selecciona de las cadenas laterales de glutamina, fenilalanina, metionina, valina, glicina, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2-aminobutírico, alanina, leucina, isoleucina, norleucina, triptófano, tiotriptófano, ciclohexilglicina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, serina, treonina, tirosina, prolina y cisteína, preferiblemente de fenilalanina, metionina, valina, tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico y ciclohexilglicina, lo más preferiblemente de tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico y ciclohexilglicina

4. Un compuesto según la reivindicación 1 a 3, caracterizado por que la cadena lateral de aminoácido tiene un grupo funcional que está sustituido con un grupo alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo, preferiblemente con un grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc).

5. Un compuesto según la reivindicación 1 a 4,

en el que n es 0, 1 o 2,

R^1 es H o una cadena lateral de aminoácido de tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico, ciclohexilglicina, ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico y 1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-triptófano

R^2 es H o metilo, preferiblemente H, y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo metilo, un grupo *terc*-butilo y un grupo bencilo,

o una de sus sales cosméticamente aceptables.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 a 5,

en el que n es 0 o 2,

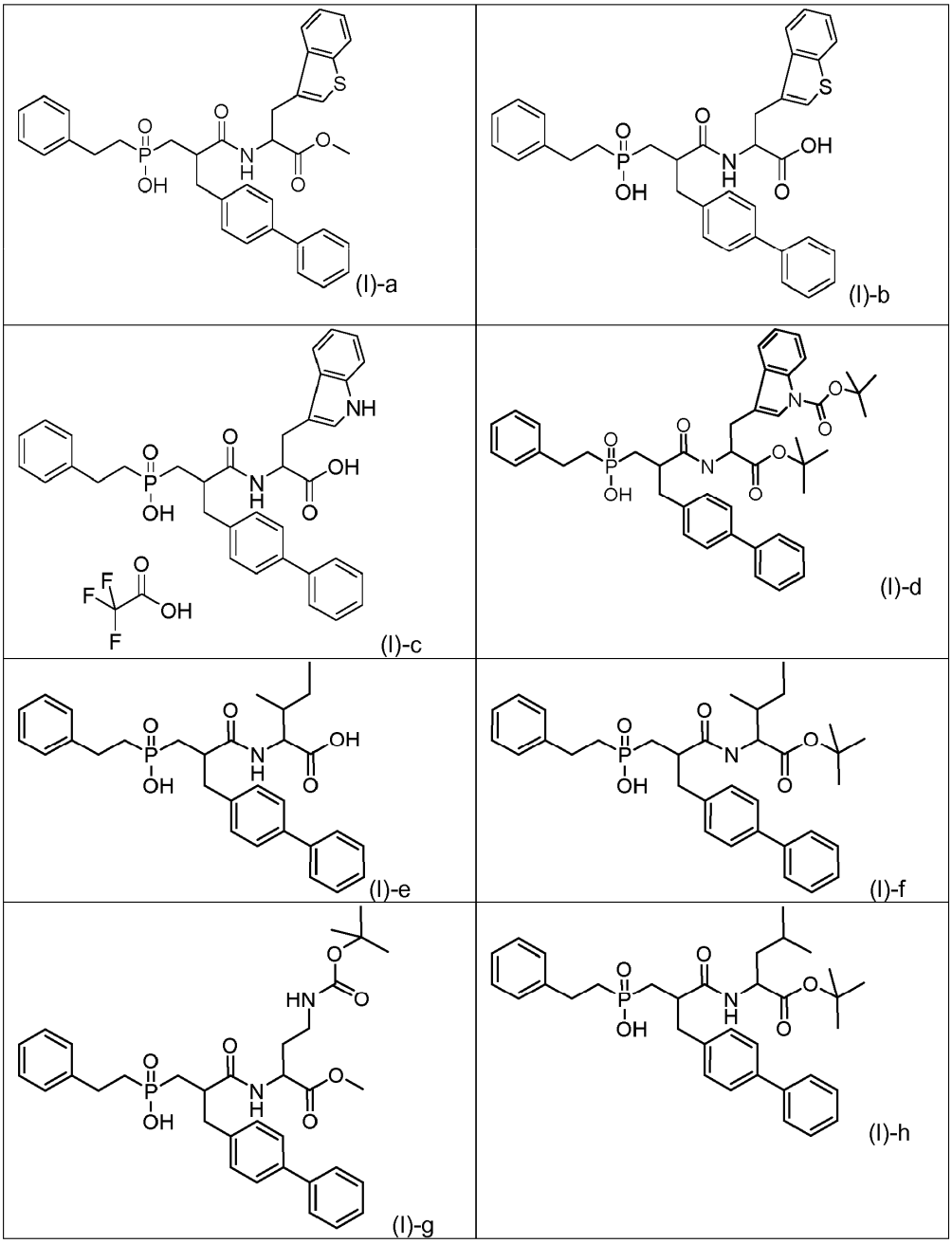
R^1 es H o una cadena lateral de aminoácido de tiotriptófano, isoleucina, triptófano, ácido 2,4-diaminobutírico, leucina, ácido α-amino-2-naftalenopropiónico, norleucina, asparagina, alanina, ácido 2-aminobutírico, ciclohexilglicina, ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico y 1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-triptófano

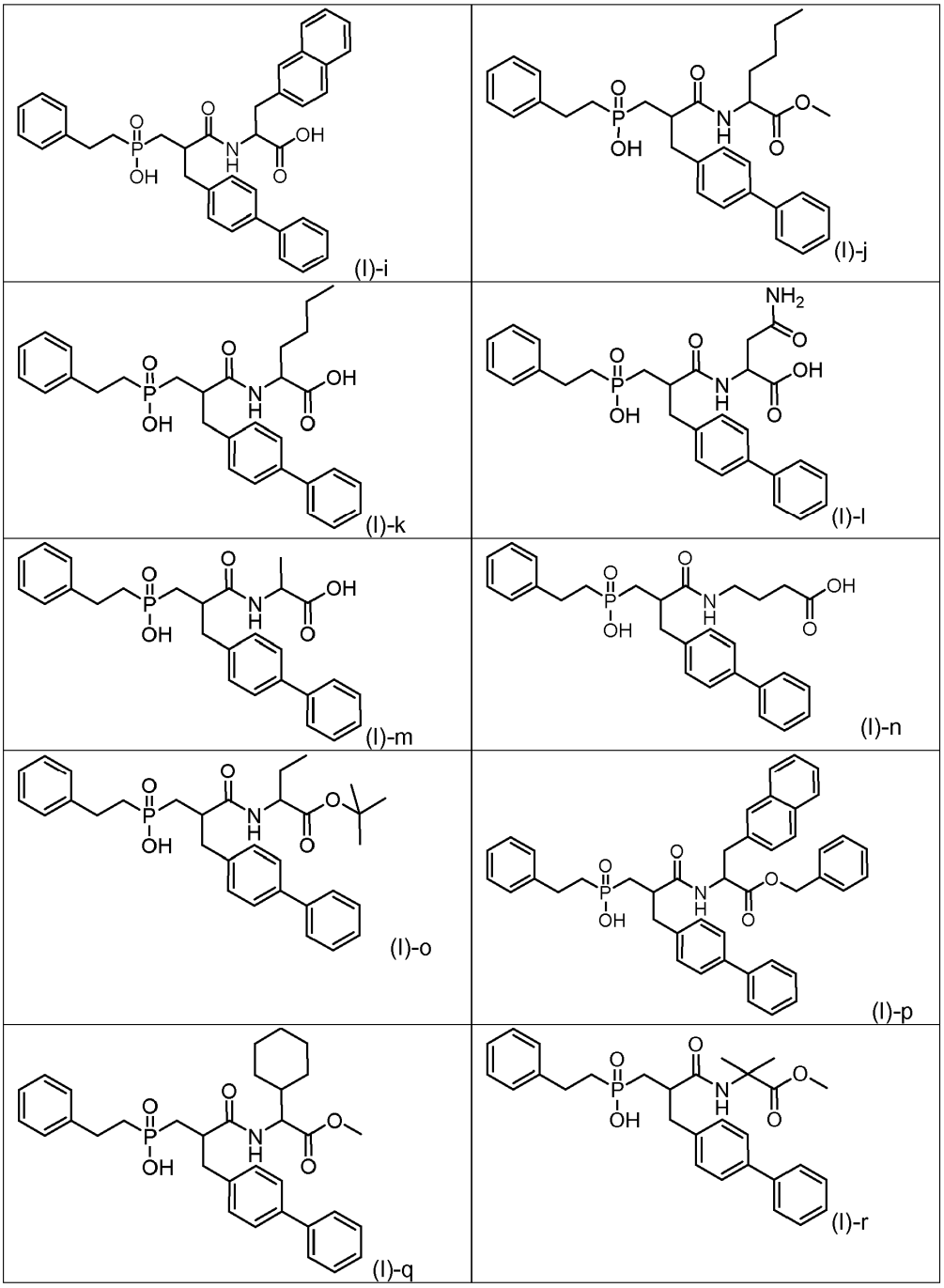
R^2 es H y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo metilo, un grupo *terc*-butilo y un grupo bencilo,

o una de sus sales cosméticamente aceptables.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 a 6, que es





8. Un compuesto según la reivindicación 1 a 6, que es

Nombre	
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-A
((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-aloisoleucina	(I)-B
sal de ácido ((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-triptófano con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)	(I)-C
ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-D
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(terc-butoxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-F

ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(benziloxi)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-G
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxohexan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-H
((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-asparagina	(I)-I
((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-alanina	(I)-J
compuesto de ((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-triptófano con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)	(I)-K
ácido 4-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)butírico	(I)-L
ácido (2S)-2-((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propanoico	(I)-M
ácido (2S)-2-((2R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanamido)hexanoico	(I)-N
((2S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-((hidroxi(fenetil)fosforil)metil)propanoil)-L-asparagina	(I)-O
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(terc-butoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-P
ácido ((S)2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(benziloxi)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-Q
ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-(terc-butoxi)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-R
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((S)-1-ciclohexil-2-metoxi-2-oxoetil)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-S
ácido ((R)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((2S,3R)-1-(terc-butoxi)-3-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-T
ácido ((S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(((2S,3R)-1-(terc-butoxi)-3-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-U
ácido (2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-3-oxopropil)(fenetil)fosfínico	(I)-V

9. Una composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador cosméticamente aceptable.

10. La composición cosmética según la reivindicación 9, en la que el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad seleccionada en el intervalo de 0,00001 a 0,5% en peso basado en el peso total de la composición.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el uso como inhibidor de MMP-12.

12. Un compuesto para el uso según la reivindicación 11, para inhibir la degradación de elastina y/o colágeno en piel humana.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el uso en un método para proteger las proteínas de la matriz extracelular, preferiblemente elastina y/o colágeno en piel humana, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar una composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 a la zona afectada.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el uso en un método para prevenir y/o tratar piel envejecida o senescente, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar una composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 a la zona afectada.

15. Un compuesto para el uso según la reivindicación 14, para alisar arrugas y líneas de expresión, para disminuir su volumen y profundidad, para tratar la flacidez de la piel y/o para mejorar la firmeza de la piel.