

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 728**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 39/15</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/33</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>C07C 69/017</b>	(2006.01)
<b>C07C 43/205</b>	(2006.01)
<b>C07C 43/23</b>	(2006.01)
<b>C07C 49/83</b>	(2006.01)
<b>C07C 49/84</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/34</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2015 PCT/EP2015/080804**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102475**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015 E 15810799 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3237366**

54 Título: **Compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**22.12.2014 FR 1463069**

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

**12.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HITCE, JULIEN;  
DALKO, MARIA y  
FRANTZ, MARIE-CÉLINE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 759 728 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) y uso de los mismos

- 5 [0001] La presente invención se refiere al uso de compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) y a su uso especialmente para inhibir la glicación de las proteínas, particularmente las proteínas de la piel, las uñas y/o el cabello. La invención se refiere a composiciones que contienen, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) como un agente para reducir y/o retrasar los signos del envejecimiento de la piel y/o de sus apéndices, más particularmente el cabello.
- 10 [0002] La glicación es un procedimiento no enzimático que implica un sacárido (glucosa o ribosa) que reacciona a través de la reacción de Maillard con un grupo amino de un residuo de aminoácido (por ejemplo lisina), particularmente un residuo de aminoácido de una proteína, para formar una base de Schiff. Esta base, después de un reordenamiento molecular de Amadori, puede llevar, a través de una sucesión de reacciones, a la conexión, particularmente la conexión intramolecular, por ejemplo de tipo pentosidina.
- 15 [0003] Habitualmente, este fenómeno aumenta con la edad. Se caracteriza por la aparición de productos de glicación, el contenido de los cuales aumenta uniformemente en función de la edad. Los productos de glicación son, por ejemplo, pirralina, carboximetil-lisina, pentosidina, crossline, Nε(2-carboxietil)lisina (CEL), dímero de glioxal-lisina (GOLD), dímero de metilglioxal-lisina (MOLD), 3DG-ARG imidazolona, versperlisinas A, B, C, treosidina, o productos finales de glicosilación avanzada o AGE.
- 20 [0004] Por lo tanto, la glicación de las proteínas es un fenómeno universal, que se conoce bien con respecto a la piel, particularmente con respecto a su componente dérmico, pero que también tiene lugar en los apéndices de la piel tal como las uñas o el cabello, particularmente en queratinas y más generalmente por todo el sistema proteínico, siempre que se cumplan las condiciones requeridas para la glicación.
- 25 [0005] La piel humana se constituye de dos compartimentos, es decir, un compartimento superior, la epidermis, y un compartimento profundo, la dermis.
- 30 [0006] La epidermis humana natural se compone principalmente por tres tipos de células, es decir queratinocitos, que forman la gran mayoría, melanocitos y células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye gracias a sus funciones intrínsecas al papel esencial desempeñado por la piel en el cuerpo.
- 35 [0007] La dermis proporciona un soporte sólido a la epidermis. Este es también su elemento nutritivo. Está principalmente formado por fibroblastos y una matriz extracelular compuesta ella misma por varias proteínas extracelulares, entre las que están especialmente fibras de colágeno, elastina y varias glicoproteínas. Todos estos componentes extracelulares son sintetizados por los fibroblastos. También se encuentran leucocitos, mastocitos o macrófagos de tejido en la dermis. Finalmente, la dermis contiene vasos sanguíneos y fibras nerviosas.
- 40 [0008] Los fibroblastos, a través de su actividad en la síntesis de proteínas de matriz extracelular (proteoglicanos, fibras de colágeno y otras glicoproteínas estructurales) son los actores principales en el desarrollo estructural de la dermis.
- 45 [0009] Las fibras de colágeno dan a la dermis su solidez. Son muy fuertes, pero sensibles a determinadas enzimas generalmente conocidas como colagenasas. En la dermis, las fibras de colágeno están formadas por fibrillas selladas entre ellas, formando así más de 10 tipos diferentes de estructuras. La estructura de la dermis se debe en gran medida al entrelazamiento de las fibras de colágeno agrupadas. Las fibras de colágeno contribuyen a la tonicidad de la piel.
- 50 [0010] Las fibras de colágeno se renuevan regularmente, pero esta renovación disminuye con la edad, que conduce especialmente al afinamiento de la dermis. También se acepta que factores extrínsecos tales como fumar o determinados tratamientos (ácido retinoico y derivados, glucocorticoides, vitamina D y derivados, por ejemplo) también tienen un efecto en la piel y en su contenido de colágeno.
- 55 [0011] En cuanto al componente dérmico de la piel, la glicación tiene lugar principalmente en la dermis, en las fibras de colágeno, según el procedimiento anteriormente descrito. La glicación de colágeno aumenta uniformemente con la edad, provocando un aumento constante en el contenido de productos de glicación en la piel.
- 60 [0012] Sin ánimo de introducir cualquier teoría sobre el envejecimiento de la piel, debe observarse que otros cambios en el colágeno también pueden ser una consecuencia de la glicación, tales como una disminución de la desnaturalización del calor, un aumento en la resistencia a la congestión enzimática y un aumento de las conexiones intermoleculares. Estos efectos pudieron ser demostrados a lo largo del envejecimiento de la piel (Tanaka S. *et al.*, 1988, *J. Mol. Biol.*, 203, 495-505; Takahashi M. *et al.*, 1995, *Analytical Biochemistry*, 232, 158-162). Además, se pudieron demostrar cambios por medio de la glicación determinados ingredientes de la
- 65

membrana basal tales como el colágeno IV, la laminina y la fibronectina (Tarsio JF. *et al.*, 1985, Diabetes, 34, 477-484; Tarsio J.F. *et al.*, 1988, Diabetes, 37, 532-539; Sternberg M. *et al.*, 1995, C. R. Soc. Biol., 189, 967-985).

5 [0013] Por tanto, se entiende que, a lo largo del envejecimiento de la piel, las propiedades fisicoquímicas del colágeno se modifican y el colágeno se hace más difícil de disolver y más difícil de degradar.

[0014] De este modo, uno de los componentes de una piel envejecida parece claramente ser el colágeno glicado.

10 [0015] Es conocido que la piel procede de una asociación cercana entre al menos dos compartimentos de los que se constituye, es decir la epidermis y la dermis. Las interacciones entre la dermis y la epidermis son de tal manera que resulta razonable pensar que un cambio en una puede tener consecuencias en la otra. Se puede sospechar que el envejecimiento de la dermis en particular con sus fenómenos de glicación conlleva tener consecuencias en la epidermis asociada a ella. De este modo, a lo largo del envejecimiento de la piel, la glicación del colágeno debe conducir a cambios en la epidermis que contribuyen necesariamente al envejecimiento de la epidermis.

15 [0016] De este modo, si la glicación de las proteínas dérmicas, particularmente el colágeno, tiene tantas consecuencias perjudiciales en la piel, deben esperarse consecuencias similares de la glicación de las proteínas en los apéndices de la piel, por ejemplo las uñas y/o el cabello y, asimismo, de cualquier sistema proteínico.

20 [0017] De este modo, debe entenderse la necesidad de productos que reduzcan el fenómeno de la glicación de las proteínas.

25 [0018] A este respecto, el solicitante ha demostrado, sorprendentemente y de forma imprevista, que determinados compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) tienen la propiedad de reducir o inhibir el fenómeno de glicación de las proteínas.

30 [0019] Se sabe por la patente WO 2012/149608 que los compuestos derivados del estilbeno pueden usarse para el tratamiento del envejecimiento de la piel. Sin embargo, este documento informa sobre el uso de compuestos que comprenden grupos fenilo que están sustituidos en un patrón diferente al de los compuestos de la invención.

35 [0020] Un objeto de la presente invención es el uso cosmético, en una composición con un medio fisiológicamente aceptable, de al menos un compuesto de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) tal y como se define en la presente descripción, o un isómero o una sal o un solvato de dicho compuesto, para inhibir la glicación de las proteínas de la piel, especialmente las proteínas dérmicas tales como el colágeno, y/o para inhibir la glicación de las proteínas de los apéndices de la piel tales como las uñas y el cabello, por ejemplo las queratinas.

40 [0021] La presente invención se refiere al uso cosmético, en una composición con un medio fisiológicamente aceptable, de al menos un compuesto de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) tal y como se define en la presente descripción, o un isómero o una sal o un solvato de dicho compuesto, para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento de la piel y/o sus apéndices, en particular las uñas y el cabello.

45 [0022] En particular, los 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletanos(3,4-disustituido) definidos en la presente descripción se pueden usar para tratar cosméticamente los signos del envejecimiento de la piel, las uñas y/o el cabello, lo que incluye un tratamiento cosmético de los signos del envejecimiento de la piel, las uñas y/o el cabello asociado a la glicación de las proteínas.

50 [0023] El término "signos del envejecimiento de la piel" designa cualquier modificación del aspecto externo de la piel debido al envejecimiento, ya sea cronobiológico y/o extrínseco, donde el envejecimiento extrínseco tiene como causa principal los ataques físicos o químicos por el entorno, que se manifiestan, por ejemplo, mediante arrugas y líneas de expresión, piel marchita, piel flácida, piel afinada, piel pálida sin vida, o falta de elasticidad y/o de tonicidad de la piel. Para los fines de la presente descripción, el envejecimiento extrínseco tiene como causa principal los ataques físicos o químicos por el entorno. Los ataques físicos por el entorno incluyen las temperaturas extremas. Los ataques químicos por el entorno incluyen el contacto de la piel y/o sus apéndices especialmente con sustancias contaminantes presentes en el aire atmosférico.

55 [0024] Este término se considera equivalente al término "trastornos cutáneos inducidos por el envejecimiento cronológico y/o el envejecimiento extrínseco".

60 [0025] Según la invención, el término "prevenir" o "prevención" significa reducir el riesgo de aparición o ralentizar la aparición de un determinado fenómeno, es decir, según la presente invención, los signos del envejecimiento de la piel y los signos del envejecimiento de los apéndices de la piel.

65 [0026] El presente texto describe también una composición que comprende al menos un compuesto de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I) tal y como se define en la presente descripción.

[0027] Una composición conforme a la invención, es decir, que se destina a implementar la invención, puede ser una composición cosmética y, por lo tanto, puede comprender un medio fisiológicamente aceptable.

[0028] La composición usada según la invención se puede administrar especialmente tópicamente u oralmente.

[0029] Ventajosamente, una composición adecuada para usar en la invención, que comprende un compuesto de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I) conforme a la invención, se destina a la administración tópica.

[0030] El término "medio fisiológicamente aceptable" designa un medio que es compatible con todas las materias queratínicas como la piel, el cuero cabelludo, las uñas, las membranas mucosas, los ojos y el cabello, o cualquier otra área de piel del cuerpo. Un medio fisiológicamente aceptable es preferentemente un medio aceptable cosmético o dermatológicamente, que no tiene un color y/o aspecto desagradable, y que es totalmente compatible con la vía de administración considerada.

[0031] Cuando se pretende administrar la composición tópicamente, este tipo de medio se considera como fisiológicamente aceptable cuando no provoque cualquier tipo de picor, tirantez o rojez que sea inaceptable para el usuario.

[0032] La invención también se refiere a un procedimiento cosmético para tratar los signos del envejecimiento, especialmente asociados a la glicación de la piel, de las uñas y/o del cabello, caracterizado por el hecho de que se aplica una composición cosmética que incluye una cantidad eficaz de al menos un compuesto de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I) tal y como se define en la presente descripción sobre la piel, las uñas y/o el cabello.

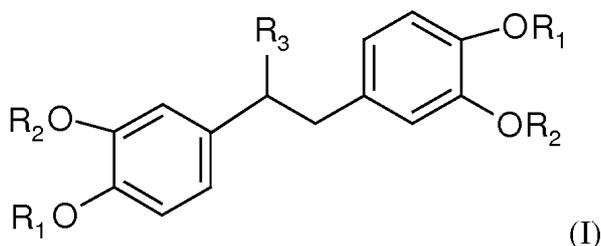
[0033] Algunos compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I), cuyo uso se define en la presente descripción, son conocidos. Algunos otros compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I), cuyo uso se define en la presente descripción, son compuestos nuevos que han sido diseñados especialmente para los fines de implementación de la invención.

[0034] De este modo, la presente invención también se refiere a algunos compuestos 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I) definidos en la presente descripción, estos compuestos, hasta donde llega el conocimiento del solicitante, no han sido descritos en la técnica anterior.

[0035] Asimismo, la presente invención proporciona procedimientos para preparar los compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (I), cuyo uso se define en la presente descripción, con los nuevos compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) de fórmula (Ia) o (Ib).

#### **Compuestos de 1-fenil(3,4-disustituido)-2-feniletano(3,4-disustituido) usados según la invención**

[0036] Como se declarado previamente, la invención se refiere generalmente al uso cosmético, en una composición con un medio fisiológicamente aceptable, de al menos un compuesto de fórmula (I):



donde:

- R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo,
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcocarbonilo C1-C6 lineal o ramificado, y/o de una sal y/o de un solvato de dicho compuesto de fórmula (I), para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento de la piel y sus apéndices.

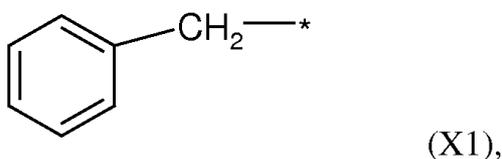
[0037] Para los fines de la invención, un radical alquilo es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado. Un alquilo saturado designa un radical obtenido a partir de un alcano donde falta un hidrógeno. Un

radical alquilo insaturado designa un radical obtenido a partir de un alqueno o un alquino, que comprende respectivamente al menos un enlace doble o al menos un enlace triple entre dos átomos de carbono, donde falta un hidrógeno. Estos radicales también se designan como grupos alquenilo o alquinilo, respectivamente. Un grupo alquinilo puede comprender adicionalmente al menos un enlace doble en su estructura.

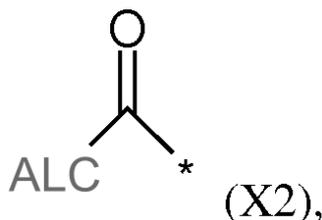
[0038] En el sentido de la invención, cuando el radical alquilo es insaturado, la frase "el radical alquilcarbonilo no está conjugado con el carbonilo" significa que un enlace doble presente en el radical alquilo insaturado no puede estar enlazado directamente con el átomo de carbono que es adyacente al átomo de carbono de la función de carbonilo.

[0039] Un radical alquilo C1-C6 es un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, el grupo alquilo puede comprender 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo que se pueden mencionar incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, alilo.

[0040] Para los fines de la invención, un radical de bencilo es un grupo aromático de fórmula empírica C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-R' y de fórmula estructural (X1):



[0041] Para los fines de la invención, un radical alquilcarbonilo es un grupo de fórmula (X2)

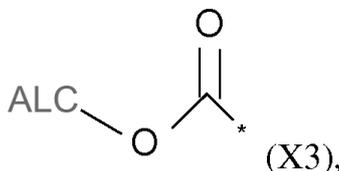


donde "Alc" representa un radical alquilo tal y como se ha definido previamente.

[0042] Cuando el alquilo es insaturado, la expresión "radical alquilcarbonilo no conjugado con el carbonilo" significa que un enlace doble presente en el radical alquilo insaturado no puede estar directamente enlazado al átomo de carbono que es adyacente al átomo de carbono de la función de carbonilo.

[0043] Para los fines de la invención, un alcoxi es un grupo -O-alquilo donde el radical alquilo es tal y como se ha definido previamente. Un radical alcoxi C1-C6 es un grupo -O-alquilo donde el radical alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, es decir el grupo alquilo puede comprender 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Un radical alcoxi C1-C6 incluye grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexiloxi.

[0044] Para los fines de la invención, un grupo alcoxicarbonilo es un grupo de fórmula (X3):



donde el grupo "Alc-O" representa un radical alcoxi tal y como se ha definido previamente.

[0045] Preferiblemente, los isómeros según la invención son estereoisómeros, en particular enantiómeros, diastereoisómeros, y también mezclas derivadas, que incluyen mezclas racémicas.

[0046] Los solvatos aceptables de los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) comprenden solvatos convencionales tales como aquellos formados durante la última etapa de la preparación de dichos compuestos debido a la presencia de solventes. Cabe mencionar, a modo de ejemplo, los solvatos debido a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados, tales como etanol o isopropanol.

[0047] El término "sales" designa los compuestos iónicos convencionales, que se originan a partir de la reacción de neutralización de estos compuestos. Las sales se componen de números relacionados de cationes y aniones de modo que el producto final es eléctricamente neutral.

5 [0048] Las sales de los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) pueden ser sales orgánicas y/o minerales. Pueden escogerse entre sales metálicas, por ejemplo aluminio ( $Al^{3+}$ ), zinc ( $Zn^{2+}$ ), manganeso ( $Mn^{2+}$ ) o cobre ( $Cu^{2+}$ ); sales de metales alcalinos, por ejemplo litio ( $Li^+$ ), sodio ( $Na^+$ ) o potasio ( $K^+$ ); y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo calcio ( $Ca^{2+}$ ) o magnesio ( $Mg^{2+}$ ). También pueden incluir sales de fórmula  $NH_4^+$  o sales orgánicas de fórmula  $NHX_3^+$ , donde  $NX_3$  designa una amina orgánica, donde los radicales X son idénticos o diferentes, dos o tres radicales X pueden formar en pares un anillo con el átomo de nitrógeno que los lleva o  $NX_3$  designa posiblemente una amina aromática. Las aminas orgánicas indican en particular alquilaminas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina o etilamina; hidroxialquilaminas tales como 2-hidroxietilamina, bis- (2-hidroxietil) amina o tri- (2-hidroxietil) amina; cicloalquilaminas tales como biciclohexilamina o glucamina, piperidina; piridinas, por ejemplo colidina, quinina o quinolina; y aminoácidos con carácter básico, como por ejemplo la lisina o la arginina.

[0049] Preferiblemente los compuestos de sales de fórmula (I), (Ia) y (Ib) son sales de calcio.

[0050] Según una primera variante de la invención, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza por el hecho de que:

- 20
- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo, o un radical alcocarbonilo C1-C6 lineal o ramificado, y
  - $R_2$  representa un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

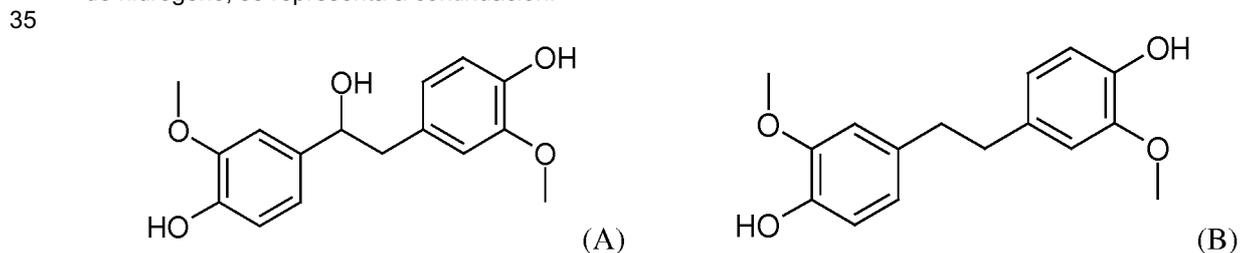
[0051] Según una segunda variante de la invención, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza en por el hecho de que:

- 25
- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; y
  - $R_2$  representa un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C1-C4 lineal o ramificado saturado.

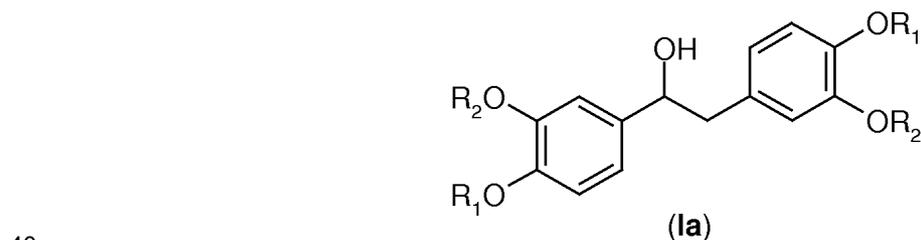
[0052] Según una tercera variante de la invención, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza por el hecho de que:

- 30
- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,
  - $R_2$  representa un radical metilo, y
  - $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo.

[0053] La fórmula estructural de estos dos compuestos particulares, designados en el resto del texto como compuestos (A) cuando  $R_3$  representa un radical hidroxilo y como compuesto (B) cuando  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, se representa a continuación:



[0054] La presente invención también se refiere a compuestos químicos nuevos de fórmula (Ia):



donde el significado de  $R_1$  y  $R_2$  se elige entre las combinaciones siguientes:

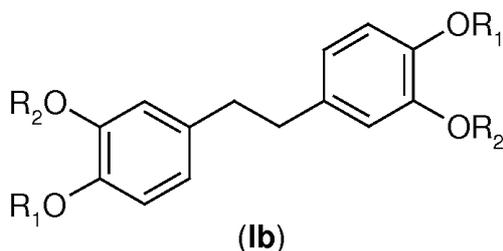
A.  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;

5 B.  $R_1$  representa un radical metilo y  $R_2$  representa un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;

10 C.  $R_1$  representa un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado; y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado,

y también sales y solvatos de este compuesto de fórmula (Ia).

15 [0055] La presente invención también se refiere a compuestos químicos nuevos de fórmula (Ib):



20 donde el significado de  $R_1$  y  $R_2$  se elige entre las combinaciones siguientes:

A.  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical etilo, y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;

25 B.  $R_1$  representa un radical metilo y  $R_2$  representa un radical alquilo C3-C6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;

C.  $R_1$  representa un radical bencilo o un acetilo y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;

30 D.  $R_1$  representa un radical alquilo C3-C6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo C2-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado; y

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado,

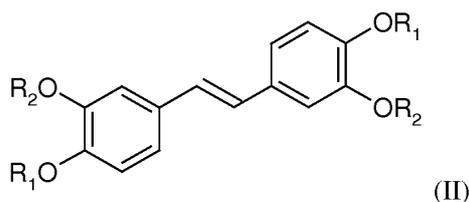
35 entendiéndose que:

$R_1$  y  $R_2$  no pueden designar simultáneamente un átomo de hidrógeno, o un radical metilo, alilo, n-butilo, n-pentilo o acetilo y también sales y solvatos de este compuesto de fórmula (Ib).

40 **Síntesis de los compuestos nuevos**

**Precursores comunes de fórmula (II)**

45 [0056] Precursores etilénicos de fórmula (II):

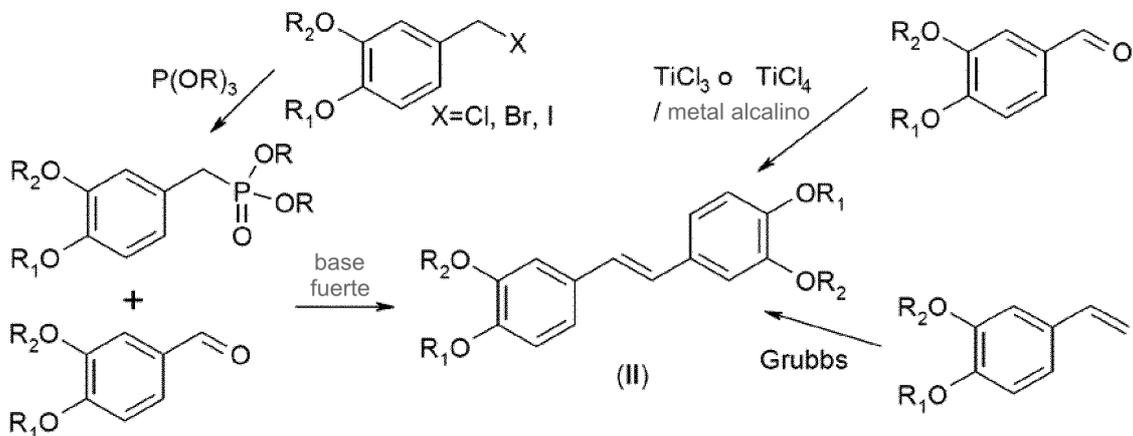


se pueden obtener de varias maneras:

50 - ya sea mediante una olefinación de tipo Wittig y variantes de la misma, o un acoplamiento de tipo McMurry partiendo del aldehído,

- ya sea mediante una metátesis partiendo del derivado de estireno.

[0057] El esquema siguiente representa las diferentes vías para obtener dichos precursores:

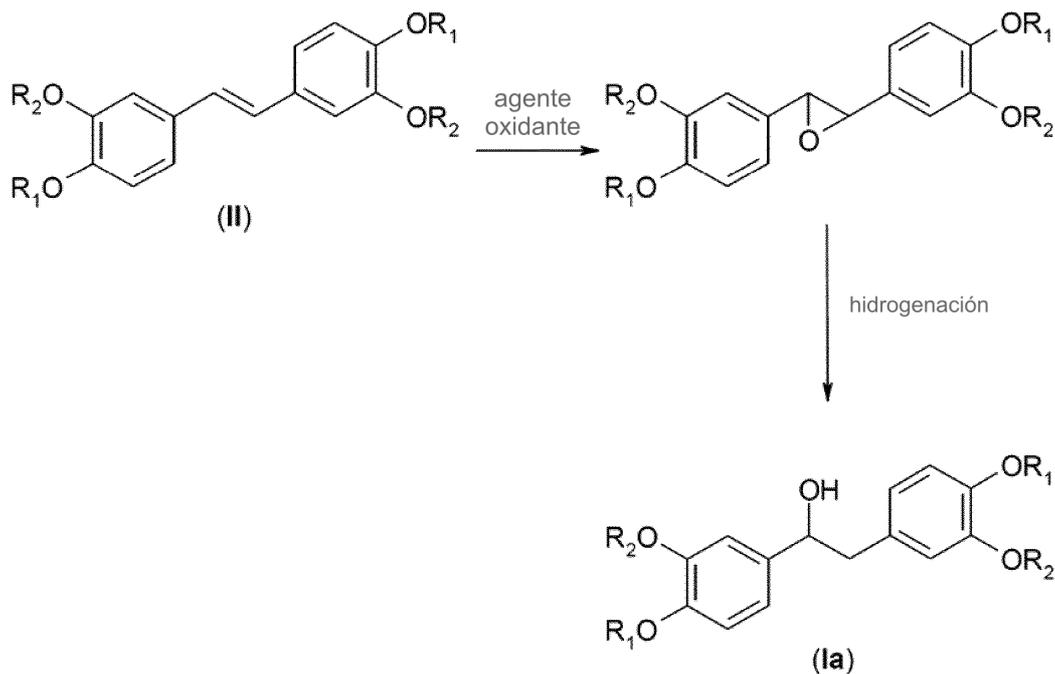


Esquema 1

- 5 [0058] Los posibles grupos hidroxilo de los reactivos pueden, si es necesario, protegerse previamente con un grupo protector adecuado, como han analizado Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley, 2006.
- 10 [0059] El protocolo completo para la síntesis de estos compuestos, a través de los tres tipos posibles de reacción, se detalla en la sección experimental.

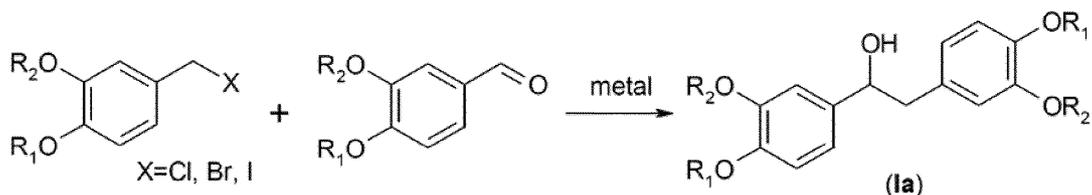
**Compuestos de fórmula (Ia)**

- 15 [0060] Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener:
- ya sea mediante una reacción de epoxidación partiendo de los precursores etilénicos de fórmula (II); reacción en dos etapas partiendo de los derivados etilénicos de fórmula (II), cuyos posibles grupos hidroxilo libres se protegen previamente con grupos protectores compatibles, según el esquema siguiente:



Esquema 2

- o partiendo de un derivado de haluro de un radical bencilo y el aldehído a través de una reacción de tipo Nozaki-Hiyama, Grignard o Barbier, según el esquema siguiente:



5 [0061] Los posibles grupos hidroxilo de los reactivos pueden, si es necesario, protegerse previamente con un grupo protector adecuado.

[0062] El protocolo completo para la síntesis de estos compuestos, a través de los diferentes tipos de reacción, se detalla en la sección experimental.

10

**Compuestos de fórmula (Ib)**

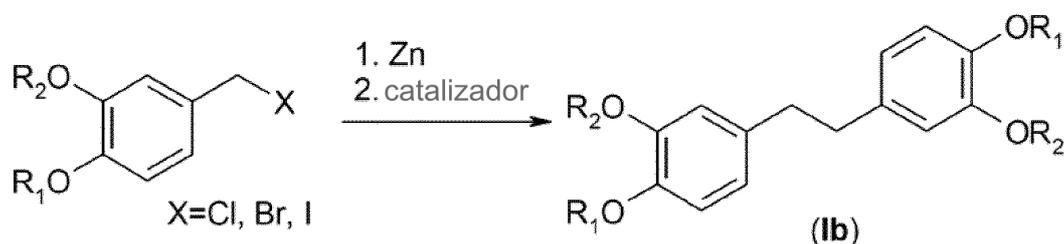
[0063] Los compuestos de fórmula (Ib) pueden obtenerse:

15

- ya sea mediante una reacción de reducción de tipo de hidrogenación catalítica partiendo de los precursores etilénicos de fórmula (II):



- o partiendo del derivado de haluro de bencilo mediante una reacción de acoplamiento metalocatalizada de tipo Wurtz o Negishi:



20

[0064] Los posibles grupos hidroxilo de los reactivos pueden, si es necesario, protegerse previamente con un grupo protector adecuado.

25 [0065] El protocolo completo para la síntesis de estos compuestos, mediante los varios tipos de reacción, se detalla en la sección experimental.

[0066] Según la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por un experto en la materia según los métodos usuales. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden obtener mediante los procedimientos especificados antes.

30

**Composición cosmética**

[0067] El presente texto describe una composición, especialmente una composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto elegido del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (Ia), el compuesto de fórmula (Ib) y los compuestos (A) y (B), sales derivados y solvatos derivados tal y como se define en la presente descripción.

[0068] Se recuerda que un compuesto de fórmula (I) cubre el compuesto de fórmula (Ia), el compuesto de fórmula (Ib) y los compuestos (A) y (B).

[0069] La presente invención también se refiere a una composición, especialmente una composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto elegido del compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la presente descripción, el compuesto de fórmula (Ia) tal y como se define en la presente descripción y el compuesto de fórmula (Ib) tal y como se define en la presente descripción, donde cuando el al menos un compuesto es el compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la presente descripción o el compuesto de fórmula (Ib) tal y como se define en la presente descripción, el medio fisiológicamente aceptable comprende además al menos un compuesto elegido entre: agentes descamantes; hidratantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agentes antiglicación; inhibidores de la NO-sintasa; agentes estimuladores de la síntesis de las macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación; agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o estimuladores de la diferenciación de los queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermodescontracturantes; agentes de tensionado; agentes anticontaminación y/o capturadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la circulación capilar; agentes que actúan sobre el metabolismo de la energía de las células; y mezclas derivadas.

[0070] La cantidad de compuestos de fórmula (I) que se puede usar en el contexto de la invención depende obviamente el efecto deseado y debe ser una cantidad que sea eficaz para reducir o incluso inhibir la glicación.

[0071] A título de ejemplo, la cantidad de compuesto de fórmula (I) puede variar, por ejemplo, del 0,001 % al 30 % en peso, preferiblemente del 0,01 % al 10 % en peso y especialmente del 0,5 % al 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0072] La composición según la invención se destina especialmente a la aplicación tópica; además, comprende un medio fisiológicamente aceptable, es decir un medio que es compatible con la piel, con el cuero cabelludo, las membranas mucosas, las uñas, el cabello, las pestañas, la cejas y/o los ojos.

[0073] Por tanto, la composición puede comprender cualquier ingrediente usado habitualmente en la aplicación prevista.

[0074] Cabe mencionar especialmente el agua, solventes, aceites de origen mineral, animal y/o vegetal, ceras, pigmentos, productos de relleno, tensioactivos, agentes activos cosméticos o polímeros.

[0075] Por ejemplo, en la composición según la invención, el medio fisiológicamente aceptable puede comprender al menos un adyuvante cosmético elegido entre agua; solventes orgánicos, en particular alcoholes C2-C6 y ésteres de ácido carboxílico C2-C10; aceites hidrocarbonados, aceites de silicona, aceites fluorados, ceras, pigmentos, productos de relleno, colorantes, tensioactivos, emulsionantes, agentes activos cosméticos o dermatológicos, agentes de filtro UV, polímeros filmógenos, agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, espesantes, agentes conservantes, aromas, bactericidas, absorbentes de olores y antioxidantes.

[0076] También, en la composición según la invención, el medio fisiológicamente aceptable puede comprender al menos un compuesto elegido entre agentes descamantes; hidratantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agentes antiglicación; inhibidores de la NO-sintasa; agentes estimuladores de la síntesis de las macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación; agentes estimuladores la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o estimuladores de la diferenciación de los queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermodescontracturantes; agentes de tensionado; agentes anticontaminación y/o capturadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la circulación capilar; agentes que actúan sobre el metabolismo de la energía de las células; y mezclas derivadas.

[0077] De este modo, la composición según la invención puede estar en forma de una composición antienvjecimiento, especialmente una composición de cuidado, para combatir los signos externos del envejecimiento de la piel.

[0078] Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar del 5 % al 80 % en peso y preferiblemente del 5 % al 50 % en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, emulsionantes y coemulsionantes opcionales usados en la composición en la forma de emulsión se eligen entre aquellos usados convencionalmente en el campo en consideración. El emulsionante y el coemulsionante están presentes en la composición en una proporción que varía posiblemente del 0,3 % al 30 % en peso y preferiblemente del 0,5 % al 20 % en peso con respecto al peso total de la composición.

5 [0079] Esta composición puede estar en cualquier forma galénica usada habitualmente en los campos cosmético y farmacéutico, y puede especialmente estar en forma de una solución acuosa opcionalmente gelificada, una dispersión, opcionalmente una dispersión bifásica, de tipo loción, una emulsión obtenida dispersando una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o viceversa (W/O), o una emulsión triple (W/O/W u O/W/O) o una dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico.

10 [0080] La composición de la invención puede constituir, por ejemplo, una loción, un gel, una crema o una leche, por ejemplo una loción o leche de eliminación del maquillaje, un champú o un gel de ducha.

[0081] Una composición adecuada para la invención puede estar en cualquier forma galénica usada habitualmente en los campos de cosméticos.

15 [0082] Puede especialmente estar en forma de una solución acuosa o acuosa-alcohólica, que está opcionalmente gelificada, una dispersión de tipo loción, que es opcionalmente una loción bifásica, una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o múltiple, un gel acuoso, un aceite gelificado o no gelificado, una dispersión de uno o más aceites en una fase acuosa, especialmente con la ayuda de esférulas, donde estas esférulas pueden ser partículas poliméricas o, mejor todavía, vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico o, de forma alternativa, en forma de un polvo, un suero, una pasta o una barra flexible. Puede ser de consistencia sólida, pastoso o más o menos líquida fluido.

20 [0083] De este modo, la composición puede comprender cualquier ingrediente usado habitualmente en la aplicación tópica y administración previstas.

25 [0084] Cabe mencionar en particular agua, solventes, aceites de origen mineral, animal y/o vegetal, en particular, tal y como se detalla a continuación, ceras, en particular, tal y como se describe a continuación, pigmentos, productos de relleno, tensioactivos, espesantes, agentes gelificantes y agentes conservantes y mezclas de los mismos.

30 [0085] Una composición adecuada para usar en la invención también puede contener varios adyuvantes usados habitualmente en el campo cosmético, tales como secuestrantes, absorbentes de olores, agentes de filtro UV, aromas, agentes de efecto mate y productos de relleno abrasivos o exfoliantes, y mezclas de los mismos.

35 [0086] Una composición adecuada para usar en la invención puede comprender ventajosamente al menos un agente activo adicional.

[0087] El término "agente activo adicional" designa, en el contexto de la presente invención, un compuesto que, por sí mismo, es decir, sin requerir la intervención de un agente externo que lo active, tiene actividad biológica, que puede ser en particular:

40 el agente activo adicional usado en una composición que sea adecuado para usar en la invención puede representar del 0,0001 % al 20 %, preferiblemente del 0,01 % al 10 % e incluso mejor todavía del 0,01 % al 5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

45 [0088] Además, una composición adecuada para usar en la invención puede comprender ventajosamente del 5 % al 99 % en peso y preferiblemente del 35 % al 95 % en peso de agua con respecto al peso total de dicha composición.

50 [0089] Huelga decir que un experto en la materia seleccionará cuidadosamente tal o cual uno o más compuestos adicionales opcionales, y/o su cantidad, de manera que las propiedades ventajosas del compuesto de fórmula (I) según la invención no se vean, o no se vean sustancialmente, afectadas negativamente por la adición prevista, y de manera que las propiedades de las composiciones resultantes de ello sean compatibles con la vía de administración preferida.

55 [0090] Una composición adecuada para usar en la invención puede comprender ventajosamente al menos una fase grasa que sea líquida a temperatura ambiente y presión atmosférica.

[0091] La cantidad de fase oleosa presente en las composiciones adecuadas para usar en la invención puede variar, por ejemplo, del 0,01 % al 50 % en peso y preferiblemente del 0,1 % al 30 % en peso con respecto al peso total de la composición.

60 [0092] Una composición adecuada para usar en la invención puede ventajosamente estar en forma de una emulsión, especialmente obtenida mediante la dispersión de una fase acuosa en una fase grasa (W/O) o una fase grasa en una fase acuosa (O/W), de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, o de consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo de crema o gel o, alternativamente, una emulsión múltiple (W/O/W u O/W/O). Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

65

[0093] Una composición de este tipo puede estar en forma de un producto de cuidado o maquillaje facial y/o corporal y se puede acondicionar, por ejemplo, en forma de crema en un tarro o de fluido en un tubo o en una botella de bombeo.

5 [0094] Las emulsiones adecuadas para usar en la invención pueden comprender al menos un emulsionante elegido entre emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos y no iónicos, usados individualmente o como una mezcla.

10 [0095] Ventajosamente, los emulsionantes se eligen apropiadamente según la emulsión que se va a obtener (W/O u O/W). Generalmente, los emulsionantes están presentes en la composición en una proporción que pueden variar del 0,3 % al 30 % en peso y preferiblemente del 0,5 % al 20 % en peso con respecto al peso total de la composición.

[0096] Una composición adecuada para usar en la invención también puede comprender al menos un tinte elegido, por ejemplo, entre pigmentos, nácares, colorantes y materiales con un efecto, y mezclas derivadas.

15 [0097] Estos tintes pueden estar presentes en un contenido que varía del 0,01 % al 50 % en peso y preferiblemente del 0,01 % al 30 % en peso con respecto al peso total de la composición.

20 [0098] Una composición adecuada para usar en la invención también puede comprender al menos un producto de relleno, especialmente en un contenido que varía del 0,01 % al 50 % en peso y preferiblemente que varía del 0,01 % al 30 % en peso con respecto al peso total de la composición.

25 [0099] En el caso de la administración oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas de gel, comprimidos recubiertos con azúcar, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, suspensiones de microesferas, nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. Preferiblemente, la composición está en la forma de un suplemento alimenticio.

30 [0100] En el caso de la administración tópica, las composiciones según la invención pueden estar forma de productos para el cuidado de la piel o las membranas semimucosas, tales como una composición protectora, de tratamiento o de cuidado para la cara, los labios, las manos, los pies, los pliegues anatómicos o el cuerpo (por ejemplo, crema de día, crema de noche, crema desmaquillante, base de maquillaje, leche corporal protectora o de cuidado, leche para después de tomar el sol, loción para el cuidado de la piel o del cuero cabelludo, gel o espuma, sérum, polvo, mascarilla, composición de bronceado artificial, composición de loción para después del afeitado, composición para el cabello, producto para la región de las axilas o producto de higiene y limpieza).

35 [0101] Según una forma de realización preferida, una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) de la invención se formula en una crema antienvjecimiento.

40 [0102] Una composición según la invención se puede fabricar mediante cualquier procedimiento conocido usado habitualmente en el campo cosmético.

### **Procedimientos cosméticos**

45 [0103] La presente invención también se refiere a un procedimiento de cosmético no terapéutico para tratar la piel, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición tal y como se define en la presente descripción.

50 [0104] La presente invención también se refiere a un procedimiento cosmético para tratar y/o prevenir el inicio de los signos del envejecimiento, especialmente asociados a la glicación de la piel, las uñas y/o el cabello, caracterizado por el hecho de que una composición cosmética tal y como se define en la presente descripción se aplica sobre la piel, las uñas y/o el cabello.

[0105] En algunas formas de realización de estos procedimientos, la composición se aplica sobre una piel madura y/o arrugada.

55 [0106] El procedimiento cosmético no terapéutico de la invención se lleva a cabo administrando tópicamente una composición conforme a la invención.

[0107] La administración tópica consiste en la aplicación externa, sobre la piel, las uñas o el cabello, de composiciones cosméticas según la técnica habitual de uso de estas composiciones.

60 [0108] A título ilustrativo, el procedimiento cosmético según la invención se puede llevar a cabo mediante aplicación, por ejemplo a diario, de una composición conforme a la invención, que puede haber sido formulada, por ejemplo, en forma de una crema, un gel, un sérum, una loción, una emulsión, una leche desmaquillante o una composición de loción para después de tomar el sol.

65 [0109] El procedimiento según la invención puede comprender una única aplicación.

[0110] Según otra forma de realización, la aplicación se repite, por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante uno o más días y generalmente durante un largo periodo de al menos 4 semanas, o incluso 4 a 15 semanas con, cuando proceda, uno o más periodos de detención.

5 [0111] Además, se pueden prever combinaciones de tratamiento opcionalmente con formas orales o tópicas, para complementar o reforzar la actividad de una composición tal y como se define por la invención.

[0112] De este modo, se puede imaginar un tratamiento tópico con una composición conforme a la invención, combinado con una composición oral o tópica que contiene opcionalmente un compuesto de fórmula (I).

10 [0113] Los ingredientes se mezclan, antes de formarse, en el orden y bajo condiciones que fácilmente determinadas por los expertos en la materia.

15 [0114] Según una forma de realización particular de la invención, otros agentes destinados a volver más atractivos el aspecto y/o la textura de la piel también se pueden añadir a la composición según la invención.

[0115] La presente invención también se refiere al uso no terapéutico de una composición cosmética tal y como se define previamente, para prevenir y/o tratar cosméticamente los signos del envejecimiento de la piel y sus apéndices.

20 [0116] La invención también se refiere al uso no terapéutico de una composición tal y como se define en la presente descripción, para mejorar la firmeza de la piel.

25 [0117] La presente invención también se refiere al uso no terapéutico de una composición tal y como se define en la presente descripción, para reducir, o incluso inhibir, la glicación de las proteínas de la piel, las uñas y/o el cabello.

[0118] La presente invención también se refiere al uso de una composición tal y como se define en la presente descripción, para reducir, o incluso inhibir, la glicación de las proteínas dérmicas, en particular del colágeno.

30 [0119] La presente invención también se refiere al uso de una composición tal y como se define en la presente descripción, para reducir, o incluso inhibir, la glicación de las queratinas.

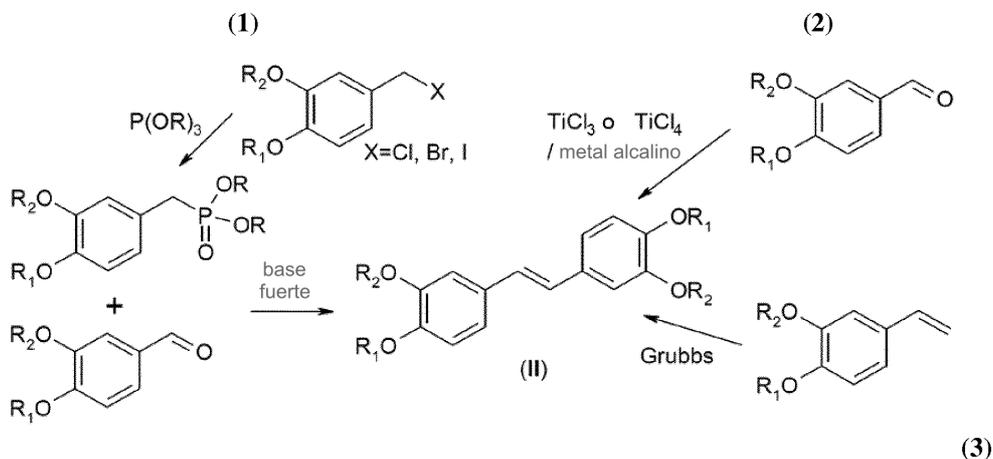
[0120] A lo largo de toda la descripción, incluidas las reivindicaciones, el término "que comprende un" debería entenderse como sinónimo de "que comprende al menos un", a menos que se especifique lo contrario.

35 [0121] Los términos "entre... y..." y "que varía de... a..." deberían entenderse con los límites incluidos, a menos que se especifique lo contrario.

## Ejemplos

### 40 **Ejemplo 1. Síntesis de los precursores comunes de fórmula (II)**

45 [0122] Los precursores etilénicos de fórmula (II) se pueden obtener de varias maneras, ya sea a través de una olefinación de tipo Wittig (1) y variantes de la misma, o a través de un acoplamiento de tipo McMurry partiendo del aldehído (2), o a través de una metátesis partiendo con el derivado de estireno (3), según el esquema siguiente:



Esquema 1

[0123] Los posibles grupos hidroxilo de los reactivos pueden, si es necesario, protegerse previamente con un grupo protector adecuado, como han analizado Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, 2006.

### 5 1.1. Reacción de Wittig-Horner

[0124] El derivado de fosfonato se puede obtener del haluro de bencilo correspondiente a través de los procedimientos estándar. A título de ejemplo, se puede usar el protocolo siguiente:

- 10 • Se calienta una mezcla de haluro de bencilo (1 eq.) y de trimetil o trietil fosfito (2 eq.) en un solvente apolar de alta ebullición tal como el tolueno a 110 °C durante 4-16 horas.
- A continuación, el producto se purifica o bien por destilación o mediante técnicas estándar tales como cromatografía en una columna de sílice.
- 15 • En condiciones anhidras y una atmósfera inerte, se trata una solución del derivado de fosfonato (1-1,3 eq.) en un solvente aprótico polar tal como THF a 0 °C con una base fuerte (1,1-2 eq.) tal como hidruro de sodio (NaH), diisopropilamida de litio (LDA) o n-butil-litio (BuLi), seguido de la adición gota a gota de una solución del aldehído (1 eq.) en el mismo solvente.
- La agitación es continua a temperatura ambiente durante toda la noche, hasta que el aldehído haya desaparecido, y posteriormente la mezcla se enfría a 0 °C.
- 20 • Se añade agua gota a gota con agitación, a lo que sigue una solución acuosa de ácido clorhídrico diluida.
- A continuación, se extrae la mezcla usando un solvente orgánico tal como éter, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o EtOAc.
- Las fases orgánicas se combinan, secan y concentran a presión reducida.
- El residuo se puede purificar por cromatografía en una columna de sílice.

### 25 1.2. Reacción de McMurry

[0125] El protocolo siguiente se puede usar para la preparación del titanio activado:

- 30 • en condiciones anhidras y en una atmósfera inerte, se agita una mezcla de TiCl<sub>3</sub> o TiCl<sub>4</sub> (5-6 eq.) con un metal básico reductivo, tal como Li, Mg, Zn, Zn-Cu (10-20 eq.), combinada opcionalmente con un areno tal como el naftaleno (1 eq.) en un solvente aprótico polar tal como THF a una temperatura de entre -5 y 20 °C dependiendo del procedimiento.

[0126] Por lo tanto, se puede llevar a cabo la etapa de acoplamiento:

- 35 • A la solución de titanio activado recién preparado se añade la solución del aldehído (1-2 eq.) en el mismo solvente.
- La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente o se calienta a reflujo hasta que el aldehído haya desaparecido, y después se neutraliza con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada o un 10 % de solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dependiendo del procedimiento, y se extrae usando un solvente orgánico tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o EtOAc. Las fases orgánicas se combinan, secan y concentran a presión reducida.
- El residuo se puede purificar mediante cromatografía en una columna de sílice.

### 40 1.3. Metátesis

[0127] Se aplica el protocolo siguiente:

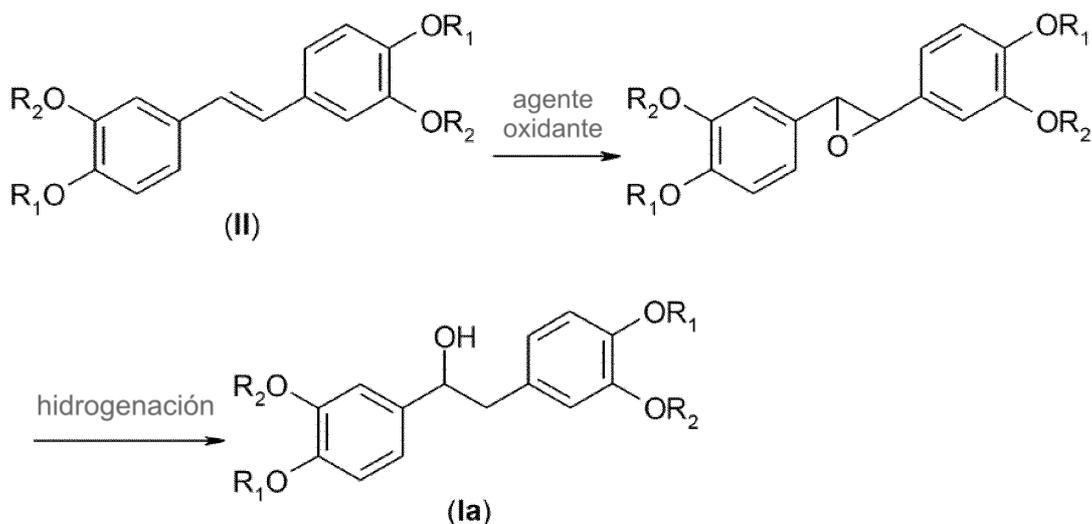
En condiciones anhidras y en una atmósfera inerte, se calienta una mezcla de un catalizador tal como el catalizador de Grubbs (1-2 % mol) y del derivado de estireno (1 eq.) en un solvente apolar tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reflujo hasta que el estireno haya desaparecido.

- 45 • A continuación, la mezcla se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.

### **Ejemplo 2. Síntesis de los compuestos de fórmula (Ia)**

- 50 2.1. Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener en dos etapas a partir de los derivados etilénicos correspondientes de fórmula (II), cuyos posibles grupos hidroxilo libres se han protegido previamente con grupos protectores compatibles, según el esquema siguiente:

[0128]



Esquema 2

[0129] El protocolo para la epoxidación de los precursores etilénicos (II) es como sigue:

5 *Etapa 1: epoxidación*

[0130]

- El compuesto de fórmula (II) (1 eq.) en un solvente apolar tal como el diclorometano se trata con un agente oxidante (1,5-5 eq.) tal como *m*CPBA o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a temperatura ambiente.
- 10 • La mezcla reactiva se agita durante 20 horas y a continuación se diluye añadiendo solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada.
- Después de la sedimentación, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con un solvente orgánico como diclorometano.
- Las fases orgánicas se combinan y después se secan.
- 15 • Tras la evaporación del solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.

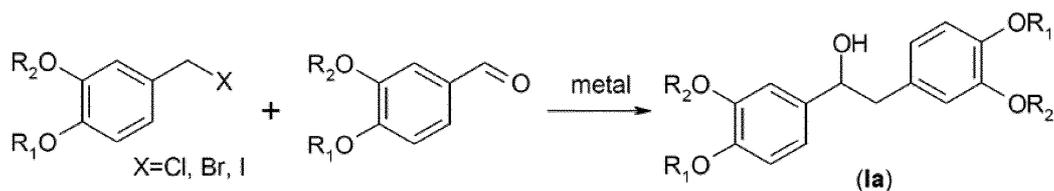
*Etapa 2: reducción*

[0131]

- La sustancia intermedia derivada de la etapa 1 (1 eq.) se disuelve en un solvente polar tal como metanol, etanol o acetato de etilo.
- 20 • Se suspende un catalizador heterogéneo de tipo Pd/C (5-10 % mol) en esta mezcla.
- La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de dihidrógeno durante 1-24 horas.
- A continuación, se retira el catalizador mediante filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.
- El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.
- 25 • Posteriormente, el producto obtenido se desprotege opcionalmente en una tercera etapa.

2.2. Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener a partir del derivado de haluro de bencilo y del aldehído mediante una reacción de tipo Nozaki-Hiyama, Grignard o Barbier, según el esquema siguiente:

[0132]



Esquema 3

30

[0133] Los posibles grupos hidroxilo de los reactivos pueden, si es necesario, protegerse previamente con un grupo protector adecuado.

2.2.1. *Reacción de tipo Grignard*

5

*Etapas 1: preparación del reactivo de Grignard:*

[0134]

- 10 • En condiciones anhidras y en una atmósfera inerte, las virutas de magnesio (1,5 eq.) se introducen en un matraz piriforme de tres cuellos y después se calientan al vacío con 66,7 Pa (0,5 mmHg) a 70 °C durante 30 min.
- A continuación, el matraz se llena de nuevo con argón, y se añade un solvente aprótico polar anhidro, tal como THF o dietil éter mediante una jeringa, seguido de 1,2-dibromoetano (unas gotas) para iniciar la reacción.
- 15 • Se añade lentamente el haluro de bencilo (1,2-1,3 eq.) en solución en el mismo solvente mediante una jeringa para mantener un reflujo suave (15 ml/h).
- Después de la adición, la mezcla se refluje durante 2 horas.

*Etapas 2 del acoplamiento:*

20 [0135]

- En otro matraz de fondo redondo de tres cuellos, en condiciones anhidras y en una atmósfera inerte, se enfría una solución del aldehído (1 eq.) en el mismo solvente o en un solvente apolar como tolueno a 0 °C, y después se añade la solución de magnesio lentamente mediante una jeringa o una cánula.
- 25 • Después de la adición, la mezcla reactiva se agita a entre 0 y 20 °C durante 2 horas hasta que el aldehído haya desaparecido, y después se diluye en la solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada enfriada a 0 °C.
- La fase acuosa se separa y se reextrae con un solvente orgánico tal como éter dietílico (2x).
- Las fases orgánicas se combinan, lavan con solución de NaCl saturada, se secan y se concentran a presión reducida.
- El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.
- 30 • A continuación, el producto obtenido se desprotege opcionalmente en una segunda etapa.

2.2.2. *Reacción de tipo Barbier*

[0136]

- 35 • Se añaden polvo de cinc (2 eq.), CdCl<sub>2</sub> (1 eq.) e InCl<sub>3</sub> (0,1 eq.) a una mezcla del aldehído (1 eq.) y del haluro (2 eq.) en agua.
- La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente hasta que los reactivos hayan desaparecido, y después se extrae usando un solvente orgánico tal como acetato de etilo (3x).
- Las fases orgánicas se combinan, secan y concentran a presión reducida.
- El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.
- 40 • A continuación, el producto obtenido se desprotege opcionalmente en una segunda etapa.

2.3. *Introducción de los sustituyentes deseados*

[0137] Los grupos incompatibles con las reacciones clave para la formación de los compuestos objetivo tendrán que introducirse durante una etapa posterior según los procedimientos estándar. De forma similar, si los reactivos no están comercialmente disponibles, los sustituyentes tendrán que introducirse sobre los derivados fenólicos correspondientes, antes o después de la etapa de acoplamiento, dependiendo de la compatibilidad química.

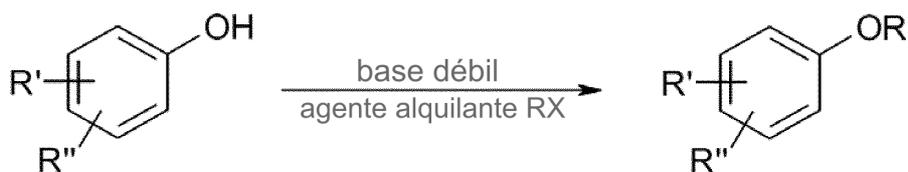
45

[0138] Las reacciones descritas abajo son comunes para introducir sustituyentes sobre los precursores de fórmula (II) y los compuestos nuevos de fórmulas (Ia) y (Ib).

50

2.3.1. **Alquilación/bencilación de fenoles**

[0139]



Esquema 6

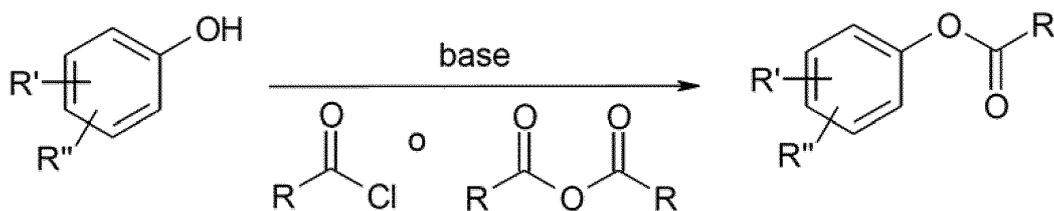
[0140] Se aplica el protocolo siguiente:

- 5 • El derivado fenólico que se va a sustituir (1 eq./fenol) en un solvente aprótico polar tal como DMF o DMSO se desprotona añadiendo una base débil (1-2 eq.) tal como carbonato potásico o carbonato de cesio.
- La mezcla reactiva se agita a 0-80 °C y el agente alquilante RX (1-2 eq.) se introduce gota a gota. Por ejemplo, el agente alquilante es un haluro de alquilo y preferentemente un yoduro de alquilo, o bromuro o yoduro de bencilo.
- La agitación es continua durante 1-96 horas.
- 10 • La mezcla reactiva se diluye añadiendo solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada y se extrae usando un solvente orgánico tal como acetato de etilo.
- Las fases orgánicas se combinan, secan y concentran a presión reducida.
- El residuo se puede purificar mediante cromatografía en una columna de sílice.

### 2.3.2. Acilación de fenoles

15

[0141]



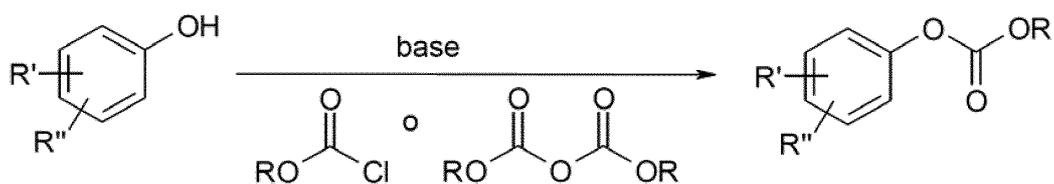
Esquema 7

- 20 • Una solución del derivado fenólico que se va a sustituir (1 eq./fenol) y de una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina (1,2-1,5 eq.), en un solvente aprótico polar tal como diclorometano, acetona, acetonitrilo o THF a 0 °C se trata gota a gota con una solución del cloruro de ácido o el anhídrido correspondiente (1,1-1,5 eq.) en el mismo solvente.
- La mezcla reactiva se agita a temperatura ambiente durante 3-18 horas y luego se diluye con agua.
- 25 • Después de la sedimentación y la separación de fases, la fase orgánica se lava con solución de NaCl saturada, se seca y se concentra a presión reducida.
- El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.

### 2.3.3. Carbonatación de fenoles

30

[0142]



Esquema 8

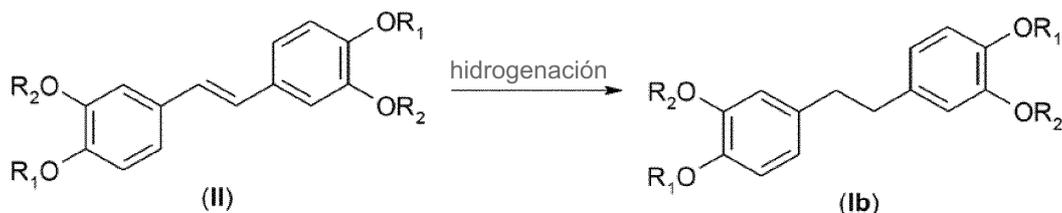
35

[0143] El procedimiento es similar al de la acilación usando un cloroformiato de alquilo o dicarbonato de alquilo (1,1-2 eq.).

**Ejemplo 3. Síntesis de los compuestos de fórmula (Ib)**

3.1. Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden obtener mediante una reacción de reducción partiendo de los precursores etilénicos de fórmula (II).

[0144] La hidrogenación de los derivados etilénicos de fórmula (II) se representa según el esquema siguiente:

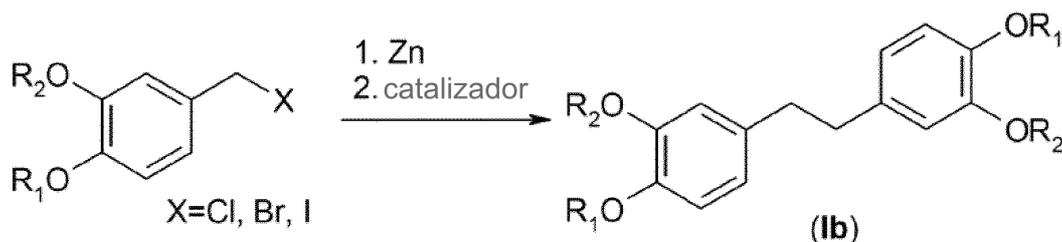


[0145] El protocolo para la hidrogenación catalítica de los precursores etilénicos (II) es como sigue:

- El derivado etilénico (II) se disuelve en un solvente polar tal como metanol, etanol, THF o acetato de etilo.
- Un catalizador heterogéneo de tipo Pd/C o PtO<sub>2</sub> se suspende en esta mezcla.
- El medio de reacción se agita a 20-90 °C bajo dihidrógeno (1-40 bar) durante 1-24 horas.
- El catalizador se elimina mediante filtración y el filtrado se concentra a presión reducida.
- El residuo se puede purificar mediante cromatografía en una columna de sílice.

[0146] Los grupos incompatibles con esta reacción, tales como los grupos bencilo, tendrán que introducirse durante una etapa posterior según los procedimientos estándar.

3.2. Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden obtener a partir del derivado de haluro de bencilo mediante una reacción de acoplamiento metalocatalizada de tipo Wurtz o Negishi, según el esquema siguiente:



[0148] Los posibles grupos hidroxilo de los reactivos pueden, si es necesario, protegerse previamente con un grupo protector adecuado.

[0149] Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden obtener en particular a partir del derivado de haluro de bencilo mediante una reacción de tipo Negishi, cuyo protocolo experimental se presenta a continuación:

*Etapas 1 - preparación del derivado de zinc:*

[0150]

- En condiciones anhidras y en una atmósfera inerte, se coloca polvo de zinc (1,5 eq.) en un tubo Schlenk piriforme y posteriormente se calienta al vacío con 66,7 Pa (0,5 mmHg) a 70 °C durante 30 min.
- A continuación, se llena de nuevo el tubo con argón, y se añade un solvente aprótico polar anhidro tal como THF, DMA (N,n-dimetilacetamida) o DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona) mediante una jeringa, seguido de yodo (I<sub>2</sub>, 0,025 eq.).

- La mezcla reactiva se agita a 70 °C hasta que el color rojo se vuelve pálido (~ 5 min).
  - El haluro de bencilo (1 eq.) en solución en el mismo solvente se añade lentamente mediante una jeringa.
  - La mezcla se agita a 70 °C durante 12 horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente durante 1 hora sin agitación, para que las partículas de zinc sin reaccionar se depositen en el fondo del matraz.
- 5
- La mezcla se filtra bajo argón a través de un sinter equipado con un matraz piriforme de dos cuellos donde se recupera la solución del derivado de zinc.

*Etapas 2 - acoplamiento:*

[0151]

- 10
- En un matraz de fondo redondo de tres cuellos, en condiciones anhidras y en una atmósfera inerte, una mezcla del sistema catalítico (catalizador opcionalmente acoplado a un ligando), tal como NiCl<sub>2</sub>·etilenglicol dimetil éter (0,05-0,07 eq.) / ligando de tipo Pybox (0,055-0,09 eq.), NiBr<sub>2</sub>·dietilenglicol dimetil éter (0,1 eq.) / ligando de tipo Pybox (0,13 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,02 eq.) / IPr·HCl (0,08 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,005 eq.) / tri-*o*-tolilfosfina (0,02 eq.), o Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 % mol) / Cfos (2 % mol), y derivado halogenado (1 eq.) en un solvente aprótico polar tal como DMI, DMA, DMF, NMP o THF se agita durante 5-10 minutos a temperatura ambiente, y la solución de organocinc (1,2-1,6 eq.) se añade después lentamente mediante una jeringa o una cánula, a la vez que se mantiene la temperatura interna por debajo de 0 a 30 °C.
- 15
- La mezcla reactiva se agita a entre 0 y 75 °C durante 5-24 horas, hasta que el derivado halogenado haya desaparecido.
- 20
- A continuación, se neutraliza el reactivo de cinc en exceso añadiendo etanol, y la mezcla se diluye con un solvente orgánico tal como dietil éter.
  - Esta solución se lava con agua (3x), se seca y se concentra a presión reducida.
  - El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice.

25

[0152] A continuación, se llevan a cabo las etapas para la introducción de los sustituyentes deseados, tal y como se presenta en el ejemplo 2.

**Ejemplo 4. Actividad biológica de los compuestos (A) y (B)**

30

[0153] El compuesto A se sintetiza, por ejemplo, según la referencia siguiente: Synthetic Communications 1987, 17(7), 877-92.

[0154] El compuesto B se sintetiza por ejemplo según: Harvery, Benjamin G. *et al.*, Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry) 2011, 52(1).

35

[0155] El efecto antienviejecimiento de los compuestos de fórmula (I) se ilustra por la capacidad de estos compuestos (A) y (B) de inhibir la actividad de glicación de las proteínas, según la prueba convencional de inhibición de la glicación de albúmina de suero bovino (o BSA).

**A. Materiales y métodos**

40

[0156] Los compuestos de prueba se colocan en contacto con BSA y ribosa, y se mantiene la incubación durante 15 días. La fluorescencia debido a la glicación de BSA por la ribosa se mide en los días T0 y T15. Se usa 1 mM de aminoguanidina como control positivo y corresponde al 100 % de inhibición. Las dosis eficaces que permiten un 25 % de inhibición de glicación se determinan por medios de las curvas de respuesta a la dosis.

**B. Resultados**

45

[0157] Se evaluó la capacidad de cada uno de los compuestos de fórmula (I) A y B para inhibir la glicación de BSA, por medio de la prueba descrita en la sección Materiales y métodos.

50

[0158] Los resultados se proporcionan en la tabla 1 más adelante.

Tabla 1

compuesto	IC <sub>25</sub>	% de inhibición con 100 µM
<b>A</b>	17 µM	37 %
<b>B</b>	17 µM	39 %

55

[0159] En la tabla 1, el valor IC<sub>25</sub> representa la concentración de cada compuesto que induce el 25 % de inhibición de glicación de BSA.

[0160] La tabla 1 presenta también los valores de porcentaje para la inhibición de la glicación de BSA que se induce por una concentración de 100  $\mu\text{M}$  de cada uno de los compuestos indicados.

5 [0161] Los resultados de la tabla 1 muestran que los compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir la reacción de glicación en la prueba modelo.

10 [0162] Como agentes activos en formulaciones cosméticas, estos compuestos son, por tanto, eficaces para prevenir y/o retrasar el comienzo de los signos del envejecimiento característicos de la glicación: aspecto aflojado, piel flácida, arrugas finas.

***Ejemplo 5. Ejemplo de composición conforme a la invención***

15 [0163] Los porcentajes de los compuestos mostrados son porcentajes en peso, con respecto al peso total de la composición en la que están presentes.

Compuesto A	1 %
Glicerol	12 %
Poliacrilamida con un 40 % de MA* (Sepigel 305 de SEPPIC)	1 % de MA*
Agentes conservantes	qs
Aroma	qs
Agua qs	100 %

---

La composición anterior, aplicada tópicamente sobre la piel, permite combatir los signos del envejecimiento, tales como arrugas y líneas de expresión o también piel marchita, flácida y/o afinada.

\*MA significa material activo

---

***Ejemplo 6: ejemplo de composición conforme a la invención***

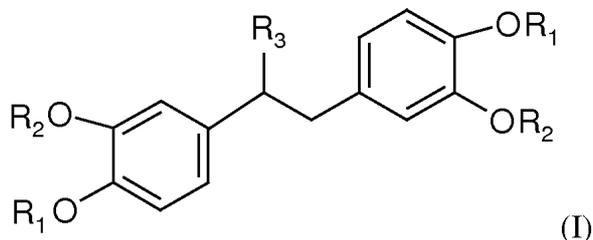
20 [0164] Los porcentajes de los compuestos mostrados son porcentajes en peso, con respecto al peso total de la composición en la que están presentes.

Compuesto (A)	1 %
Glicerol	12 %
Poliacrilamida con un 40 % de MA (Sepigel 305 de SEPPIC)	1 % de MA
Mezcla de polidimetilsiloxano que contiene $\alpha,\omega$ -hidroxilo y grupos ciclopentadimetilsiloxano (15/85)	2 %
Agentes conservantes	qs
Aroma	qs
Agua	qs 100 %

[0165] Se obtiene el mismo tipo de resultados reemplazando el compuesto A por el compuesto B.

## REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético, en una composición con un medio fisiológicamente aceptable, de al menos un compuesto de fórmula (I):



donde:

- 10
- R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo,
  - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcóxicarbonilo C1-C6 lineal o ramificado,
- 15 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento de la piel y sus apéndices.

2. Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) **se caracteriza por el hecho de que:**

- 20
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo, o un radical alcóxicarbonilo C1-C6 lineal o ramificado, y
  - R<sub>2</sub> representa un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

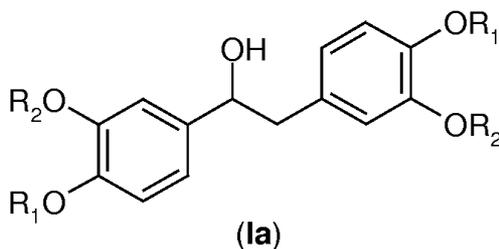
3. Uso según la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (I) **se caracteriza por el hecho de que:**

- 25
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; y
  - R<sub>2</sub> representa un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado, preferiblemente un radical alquilo C1-C4 lineal o ramificado saturado.

4. Uso según la reivindicación 3, donde el compuesto de fórmula (I) **se caracteriza por el hecho de que:**

- 30
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; y
  - R<sub>2</sub> representa un radical metilo.

5. Compuesto de fórmula (Ia):



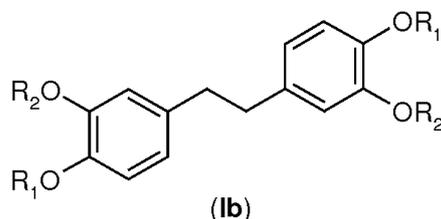
sales derivadas y solvatos derivados,

donde el significado de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se elige entre las combinaciones siguientes:

- 40
- A. R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcóxicarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;
  - 45 B. R<sub>1</sub> representa un radical metilo y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcóxicarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;
  - C. R<sub>1</sub> representa un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcóxicarbonilo C1-C6 lineal o ramificado; y

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado.

5 6. Compuesto de fórmula (Ib):



10 sales derivadas y solvatos derivados,  
donde el significado de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se elige entre las combinaciones siguientes:

- 15 A. R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical etilo, y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;
- B. R<sub>1</sub> representa un radical metilo y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo C3-C6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;
- 20 C. R<sub>1</sub> representa un radical bencilo o un acetilo y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C2-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado;
- D. R<sub>1</sub> representa un radical alquilo C3-C6 lineal o ramificado; un radical alquilcarbonilo C2-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado; y
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado; un radical bencilo; un radical alquilcarbonilo C1-C6 lineal o ramificado no conjugado con el carbonilo; o un radical alcoxycarbonilo C1-C6 lineal o ramificado,
- 25 entendiéndose que:  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no pueden designar simultáneamente un átomo de hidrógeno, o un radical metilo, alilo, n-butilo, n-pentilo o acetilo.

30 7. Composición, especialmente una composición cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto elegido del compuesto de fórmula (I) tal y como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, el compuesto de fórmula (Ia) tal y como se define en la reivindicación 5 y el compuesto de fórmula (Ib) tal y como se define en la reivindicación 6,

35 donde cuando el al menos un compuesto es el compuesto de fórmula (I) tal y como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 o el compuesto de fórmula (Ib) tal y como se define en la reivindicación 6, el medio fisiológicamente aceptable comprende además al menos un compuesto elegido entre: agentes descamantes; hidratantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agentes antiglicación; inhibidores la NO-sintasa; agentes para estimular la síntesis de las macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación; agentes para estimular la proliferación de fibroblastos y/o de queratinocitos o para estimular la diferenciación de los queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermodescontracturantes; agentes de

40 tensionado; agentes anticontaminación y/o capturadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la circulación capilar; agentes que actúan sobre el metabolismo de la energía de las células; y sus mezclas derivadas.

45 8. Composición, especialmente una composición cosmética, según la reivindicación 7, donde el compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) está presente solo o como una mezcla, en una cantidad de entre el 0,001 % y el 30 % en peso, preferiblemente de entre el 0,01 % y el 10 % en peso y especialmente de entre el 0,5 % y el 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

50 9. Composición según la reivindicación 8, donde el medio fisiológicamente aceptable comprende al menos un adyuvante cosmético elegido entre agua; solventes orgánicos, en particular alcoholes C2-C6 y ésteres de ácido carboxílico C2-C10; aceites hidrocarbonados, aceites de silicona, aceites fluorados, ceras, pigmentos, productos de relleno, colorantes, tensioactivos, emulsionantes, agentes activos cosméticos o dermatológicos, agentes de pantalla UV, polímeros filmógenos, agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, espesantes, agentes conservantes, aromas, bactericidas, absorbentes de olores y antioxidantes.

55 10. Composición según unas de las reivindicaciones 7 a 9, donde el al menos un compuesto es el compuesto de fórmula (Ia) tal y como se define en la reivindicación 5 y el medio fisiológicamente aceptable comprende además al menos un compuesto elegido entre: agentes descamantes; hidratantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agentes antiglicación; inhibidores de la NO-sintasa; agentes para estimular la síntesis de las

- 5 macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación; agentes para estimular la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o para estimular la diferenciación de los queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermodescontracturantes; agentes de tensionado; agentes anticontaminación y/o capturadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la circulación capilar; agentes que actúan sobre el metabolismo de la energía de la células; y sus mezclas derivadas.
11. Procedimiento cosmético no terapéutico para tratar la piel, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.
- 10 12. Procedimiento cosmético para tratar y/o prevenir el comienzo de los signos del envejecimiento, especialmente asociados a la glicación de la piel, las uñas y/o el cabello, **caracterizado por el hecho de que** una composición cosmética tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 se aplica a la piel, las uñas y/o el cabello.
- 15 13. Uso no terapéutico de una composición cosmética tal y como se define en una de las reivindicaciones 7 a 10, para prevenir y/o tratar cosméticamente los signos del envejecimiento de la piel y sus apéndices, y/o para mejorar la solidez de la piel.
- 20 14. Uso no terapéutico de una composición cosmética tal y como se define en una de las reivindicaciones 7 a 10, para reducir, o incluso inhibir, la glicación de las proteínas de la piel, las uñas y/o el cabello.
15. Uso según la reivindicación 14, para reducir, o incluso inhibir, la glicación de las proteínas dérmicas, en particular del colágeno y/o para reducir, o incluso inhibir, la glicación de las queratinas.