

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 865**

51 Int. Cl.:

C07K 5/062 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2015 PCT/EP2015/079725**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16096804**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2015 E 15817162 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3233886**

54 Título: **Compuestos de la familia de N-acilamino-amidas, composiciones que los comprenden, y usos**

30 Prioridad:

18.12.2014 FR 1462727

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

08.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DALKO, MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 781 865 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 la familia de *N*-acilamino-amidas, composiciones que los comprenden, y usos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la familia de *N*-acilamino-amida, a su uso en particular en cosmética, y a composiciones, particularmente composiciones cosméticas que los comprenden.

10 La piel consiste en compartimentos, un compartimento superficial, la epidermis, y el otro compartimento más profundo, la dermis, que interactúan. La epidermis humana natural está compuesta principalmente de tres tipos de células, concretamente queratinocitos, que forman la inmensa mayoría, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tres tipos de células contribuye, en virtud de sus funciones intrínsecas, a la función esencial desempeñada en el cuerpo por la piel, especialmente la función de protección del cuerpo contra factores ofensivos externos, lo que se conoce como "función de barrera".

15 La epidermis se divide convencionalmente en una capa basal de queratinocitos que constituye la capa germinativa de la epidermis, una capa espinosa que consiste en varias capas de células poliédricas situadas en las capas germinativas, de una a tres capas "granulares" que consisten en células aplanadas que contienen distintas inclusiones citoplasmáticas, gránulos de queratohialina, y finalmente la capa queratinizada (o estrato córneo), que consiste en un conjunto de capas de queratinocitos en la fase terminal de su diferenciación, conocidos como corneocitos. Los corneocitos son células anucleares que consisten principalmente en un material fibroso que contiene citoqueratinas, rodeado por una envoltura queratinizada.

20 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. También es un elemento nutriente. Consiste principalmente en fibroblastos y en una matriz extracelular predominantemente compuesta de colágeno, elastina y una sustancia, conocida como sustancia fundamental, que comprende glucosaminoglucanos que están sulfatados (por ejemplo, sulfato de condroitina) o no (por ejemplo, ácido hialurónico), proteoglucanos y diversas proteasas. Estos componentes se sintetizan por los fibroblastos. Los leucocitos, mastocitos o también macrófagos tisulares también se encuentran en la misma. Finalmente, vasos sanguíneos y fibras nerviosas pasan a través de la dermis. La cohesión entre la epidermis y la dermis se proporciona por la unión dermoepidérmica.

25 Se sabe que, durante una agresión superficial de la piel, que puede ser en particular de origen químico, físico o bacteriano, los queratinocitos de las capas epidérmicas exteriores liberan mediadores biológicos que pueden atraer determinadas células que se infiltran en la piel, que por sí mismas son responsables de irritación transitoria localizada.

30 Entre los mediadores biológicos que pueden producirse por los queratinocitos agredidos de esta manera, puede hacerse mención de las quimiocinas, que son citocinas quimioatrayentes responsables del reclutamiento de leucocitos a sitios inflamatorios, incluyendo interleucina 8 (IL-8), que es particularmente responsable del reclutamiento de neutrófilos.

35 Estas células que se infiltran en zonas irradiadas o atacadas entonces liberan enzimas entre las que se puede hacer mención de la elastasa de leucocitos.

40 Bajo la acción de esta enzima en particular, las fibras de soporte elástico extracelulares en el tejido conjuntivo pueden degradarse, reduciendo de ese modo la elasticidad de la piel.

45 Incluso se sabe que en sinergia con la catepsina G, la elastasa de leucocitos puede disociar la epidermis completa ampliando los espacios intercelulares entre los queratinocitos.

50 Por consiguiente, a largo plazo, la suma de microagresiones superficiales en la piel, por ejemplo, generadas por exposición prolongada a UV o por irritantes, puede causar pérdida de la elasticidad natural de la piel con grados variables de aceleración. La red formada por las fibras elásticas en el tejido conjuntivo subyacente y los espacios extracelulares después puede perder progresivamente la estructura. El envejecimiento acelerado de la piel (piel arrugada y/o menos elástica) sigue al cambio de la red elástica dérmica, y se acentúan las arrugas (arrugas más profundas).

55 También sabemos que la solidez dérmica se garantiza principalmente por las fibras de colágeno. Estas fibras consisten en fibrillas selladas entre sí, formando, por tanto, más de diez tipos de estructuras diferentes. La solidez de la dermis se debe en gran parte al enmarañamiento de las fibras de colágeno empaquetadas conjuntamente en todas direcciones. Las fibras de colágeno contribuyen a la elasticidad y tono de la piel y/o las membranas mucosas.

60 Las fibras de colágeno se renuevan constantemente, pero esta renovación disminuye con la edad, que da lugar a adelgazamiento de la dermis. Este adelgazamiento de la dermis también se debe a causas patológicas, por ejemplo, hipersecreción de hormonas corticoesteroides, determinadas afecciones patológicas, o también deficiencias de vitaminas (el caso de la vitamina C en escorbuto). También está aceptado que factores extrínsecos tales como radiación ultravioleta, tabaquismo o determinados tratamientos (glucocorticoesteroides, vitamina D y derivados, por ejemplo) también tienen un efecto sobre la piel y sobre su contenido de colágeno.

Aunque son muy fuertes, las fibras de colágeno son sensibles a determinadas enzimas conocidas como colagenasas. La degradación de las fibras de colágeno da lugar a la aparición de piel flácida y arrugada que los seres humanos, que prefieren el aspecto de piel lisa y estirada, siempre han buscado combatir.

Además, en la menopausia, los cambios principales que se refieren a la dermis son una disminución en el contenido de colágeno y en el grosor de la dermis. En el caso de mujeres menopáusicas, esto provoca el adelgazamiento de la piel y/o las membranas mucosas. Las mujeres entonces experimentan una sensación de "piel seca" o piel estirada, y se observa una acentuación de las arrugas superficiales y las líneas finas. La piel tiene un aspecto áspero al tacto si se palpa. Finalmente, la piel muestra elasticidad reducida.

La presente invención se refiere a proponer una solución a estos diversos problemas y, en particular, a proponer nuevos compuestos que pueden usarse en cosmética para limitar el envejecimiento de la piel, sea cronobiológico o fotoinducido, y particularmente envejecimiento generado por elasticidad reducida de la piel y/o por la degradación del colágeno en la estructura del tejido.

Sin limitarse a la presente explicación, puede considerarse que el hecho de llevar compuestos que pueden ralentizar la actividad de degradación en las fibras elásticas en los espacios intercelulares a los queratinocitos en las capas superficiales de la piel puede reducir este proceso de envejecimiento acelerado de la piel debido a agresiones superficiales de la piel.

Algunos compuestos que pertenecen a la familia de N-acilamino-amidas son conocidos en la técnica anterior. Un ejemplo que puede mencionarse es el documento J. Am. Chem. Soc., 1977, 99(18) pág. 6075-82) que describe un proceso de síntesis para los siguientes derivados:

- Éster *terc*-butílico de N^α-acetilglicil-N^β-(bencil)-DL-valilglicina;
- Éster *terc*-butílico de N^α-acetilglicil-N^β-(2-nitrobencil)-DL-valilglicina;
- Éster *terc*-butílico de N^α-acetilglicil-N^β-(2,4-dimetiloxibencil)-DL-valilglicina.

También puede hacerse mención de N-acilamino-amidas como se describe en la solicitud FR2810033; pudiendo estos derivados usarse en cosmética para limitar el envejecimiento de la piel, ya sea cronobiológico o fotoinducido.

El solicitante ha observado que los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan actividad claramente superior a los compuestos descritos en la técnica anterior.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene fórmula (I) como se define a continuación en este documento, y sus sales, isómeros y/o solvatos.

La invención también se refiere a una composición, en particular una composición cosmética que comprende al menos un compuesto que tiene fórmula (I).

La invención también se refiere al uso de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) o a una composición, en particular una composición cosmética, que comprende dicha fórmula para tratar los signos de envejecimiento cronobiológico de la piel del cuerpo o la cara, y en particular envejecimiento generado por elasticidad reducida de la piel y/o por degradación del colágeno en la estructura del tejido.

La invención también se refiere al uso de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) o a una composición, en particular una composición cosmética, que comprende dicha fórmula para tratar las arrugas y/o líneas finas, piel arrugada, ausencia de elasticidad y/o tono de la piel, adelgazamiento dérmico, degradación de las fibras de colágeno, piel flácida, piel adelgazada.

La invención también se refiere al uso cosmético de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) o de una composición, en particular, una composición cosmética, que comprende dicha fórmula para inhibir la actividad elastasa y/o limitar y/o combatir la degradación de las fibras elásticas.

La invención también se refiere a un método de tratamiento cosmético para la piel del cuerpo o la cara, incluyendo el cuero cabelludo, en que se aplica una composición cosmética como se define a continuación en este documento.

De hecho, se ha observado que compuestos que tienen fórmula (I) presentaban actividad de inhibición de esterasa y que, por lo tanto, podrían usarse para limitar y/o combatir la degradación en las fibras elásticas.

También se divulga en este documento el uso de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) para tratar los signos cutáneos del envejecimiento.

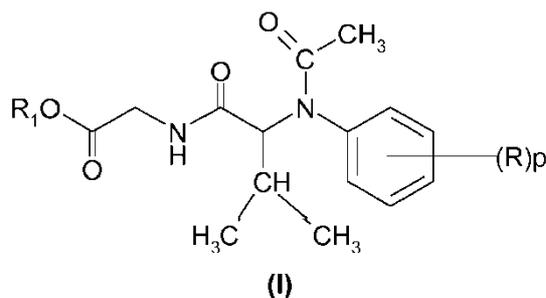
"Signos de envejecimiento de la piel" significa cualquier cambio en el aspecto externo debido al envejecimiento, ya sea envejecimiento cronobiológico y/o fotoinducido, por ejemplo, arrugas y líneas finas, piel arrugada, ausencia de elasticidad y/o tono de la piel, adelgazamiento dérmico y/o degradación de las fibras de colágeno que causa que la

piel parezca flácida y arrugada, pero también cualquier modificación interna de la piel que no se refleje automáticamente por un aspecto externo modificado, por ejemplo, cualquier degradación interna de la piel, particularmente de las fibras de elastina, o las fibras elásticas, causada por la exposición a radiación ultravioleta.

5 Un beneficio de la presente invención radica en el hecho de que compuestos que tienen fórmula (I) pueden prepararse fácilmente.

Los compuestos que pueden usarse en la presente invención, por lo tanto, corresponden a la fórmula (I) a continuación, y a sus sales y/o isómeros ópticos y/o solvatos de los mismos:

10



en que

$p = 1, 2$ o 3

15 R indica independientemente un grupo ciano (-CN), hidroxilo (-OH), $\text{CO}_2\text{R}'$ en que R' indica un átomo de hidrógeno o grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado

R_1 indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado.

20

Para el propósito de la presente invención, el término "sales" pretende indicar sales orgánicas o inorgánicas.

Entre las sales inorgánicas puede hacerse mención de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de metales de transición.

25

Entre las sales orgánicas, puede hacerse mención de sales de amina tales como sales de trietanolamina o las sales de L- o D-aminoácidos tales como sales de lisina o arginina, amonios cuaternarios.

También se incluyen los isómeros ópticos en esta definición de compuestos que tienen fórmula (I), en formas aisladas o como mezclas racémicas.

30

El compuesto que tiene fórmula (I) también puede estar en forma de solvatos, por ejemplo, un hidrato o un solvato de un alcohol lineal o ramificado tal como etanol o isopropanol.

Se entiende que el grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo lineal o ramificado en particular significa grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo.

35

De acuerdo con una variante, $p = 1$ o 2 y R indica independientemente un grupo ciano (-CN), hidroxilo (-OH), $\text{CO}_2\text{R}'$ en que R' indica un átomo de hidrógeno o grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, preferiblemente lineal.

40

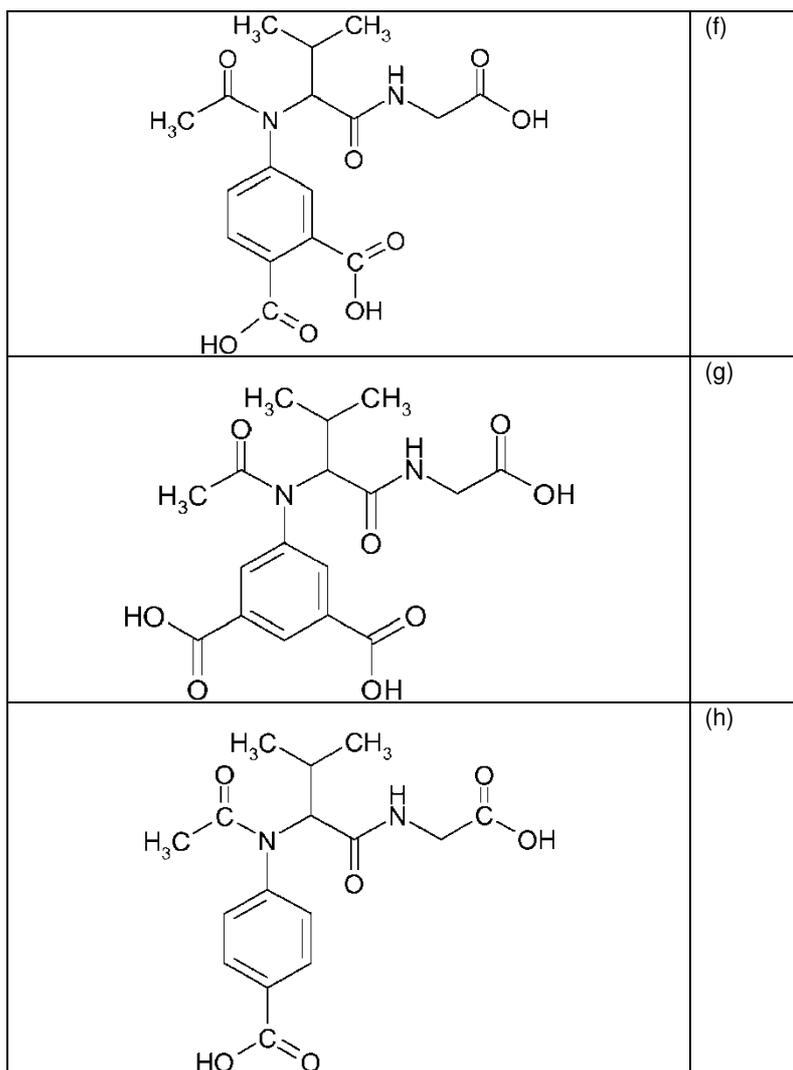
De acuerdo con otra variante, R_1 indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, particularmente un grupo lineal. Preferiblemente, R_1 indica un átomo de hidrógeno.

45

De acuerdo con otra variante, $p = 1$ o 2 , R indica independientemente un grupo ciano (-CN), hidroxilo (-OH), $\text{CO}_2\text{R}'$ en que R' indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, preferiblemente lineal, y R_1 indica un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos particularmente preferidos, puede hacerse mención de los siguientes compuestos (a) a (h) y las sales, isómeros ópticos y/o solvatos de los mismos:

	(a)
	(b)
	(c)
	(d)
	(e)



El compuesto (a) y sus sales, isómeros ópticos y/o solvatos son muy particularmente preferidos.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse fácilmente por un experto en la materia basándose en su conocimiento general. En particular, un ácido carboxílico, un aldehído, un compuesto con una función amina y un isonitrilo pueden hacerse reaccionar conjuntamente, de acuerdo con la reacción de Ugi descrita en la bibliografía, por ejemplo, en Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. (1959). "Versuche mit Isonitrilen". *Angew. Chem.* 71 (11): 386.
- 10 Por consiguiente, compuestos que tienen fórmula (I) pueden obtenerse por reacción entre una anilina, un ácido carboxílico, un aldehído en un disolvente prático tal como metanol, después añadiendo un isonitrilo. El medio de reacción se mantiene con agitación entre 10 y 25 °C durante 2 a 24 h.
- 15 Al final de la reacción, el medio de reacción se purifica.
- Las funciones éster de los compuestos (I) obtenidos por la reacción de Ugi pueden saponificarse por métodos de saponificación conocidos, por ejemplo, en metanol usando una solución acuosa de una base fuerte tal como LiOH al 10 %.
- 20 Por supuesto, durante la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención, y dependiendo de la naturaleza de los diferentes grupos presentes en los compuestos de partida, los expertos en la materia pueden tener cuidado de proteger algunos sustituyentes de modo que no interactúen en el resto de las reacciones.
- 25 La cantidad de compuesto a usar en las composiciones de acuerdo con la invención puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia, dependiendo de la naturaleza del compuesto usado, la persona a tratar y/o el efecto deseado. En general, esta cantidad puede estar comprendida entre un 0,00001 y un 20 % en peso con respecto al peso total de la composición, en particular entre un 0,001 y un 10 % en peso, y preferiblemente entre un 0,05 y un 5 %

en peso, más preferiblemente entre un 0,1 y un 3 % en peso, y mucho más preferiblemente entre un 0,5 y un 2 % en peso.

5 Los compuestos que tienen fórmula (I) pueden emplearse en particular, en solitario o en mezclas, en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, en particular en una composición cosmética que comprende, por lo tanto, además un medio cosméticamente aceptable.

10 En el alcance de la invención, y salvo que se indique de otro modo, se entiende que la expresión "medio fisiológicamente aceptable" significa un medio que es adecuado para la administración tópica de una composición. Un medio fisiológicamente aceptable es preferentemente un medio cosméticamente aceptable, es decir, un medio que no tiene olor o aspecto desagradable, y que es completamente compatible con la vía de administración tópica. En el caso en que la composición está destinada a administración tópica, es decir, por aplicación en la superficie del material de queratina en consideración, dicho medio se considera, en particular, que es fisiológicamente aceptable cuando no causa malestar durante su aplicación que sea inaceptable para el usuario.

15 El medio fisiológicamente aceptable en general se adapta a la naturaleza del soporte al que tiene que aplicarse la composición, y al aspecto en que debe envasarse la composición.

20 El medio fisiológicamente aceptable en que los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse, y también sus constituyentes, su cantidad, la forma farmacéutica de suministro de la composición y el método de preparación para la misma pueden elegirse por los expertos en la materia basándose en su conocimiento general como una función del tipo de composición deseada.

25 En general, es medio puede ser anhidro o acuoso. Por tanto, puede comprender una fase acuosa y/o una fase oleosa.

30 Para aplicación tópica a la piel, la composición puede estar en forma, en particular, de una solución acuosa u oleosa o de una dispersión del tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase oleosa en una fase acuosa (O/W), o viceversa (W/O), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, del tipo de gel o crema acuosa o anhidra, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

35 Para su aplicación al cabello, la composición puede estar en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o acuosas-alcohólicas; en forma de cremas, geles, emulsiones o espumas densas; en forma de composiciones de aerosol que también comprenden un propulsor a presión.

40 Cuando la composición está en forma acuosa, especialmente en forma de una dispersión, emulsión o solución acuosa, puede comprender una fase acuosa, que puede comprender agua, un agua floral y/o un agua mineral.

45 Dicha fase acuosa puede comprender además alcoholes tales como monoalcoholes C₂-C₆ y/o polioles tales como glicerol, butilenglicol, isoprenglicol, propilenglicol, polietilenglicoles, dipropilenglicol, hexilenglicol, pentilenglicol y sus mezclas.

50 Cuando la composición de acuerdo con la invención está en forma de una emulsión, opcionalmente puede comprender además un tensoactivo, preferiblemente en una cantidad de un 0,01 a un 30 % en peso con respecto al peso total de la composición.

55 La composición de acuerdo con la invención también puede comprender una fase oleosa, en particular constituida de sustancias grasas que son líquidas a 25 °C, tales como aceites de origen animal, vegetal, mineral o sintético, volátiles o no; sustancias grasas sólidas a 25 °C tales como ceras de origen animal, vegetal, mineral o sintético; grasas viscosas; gomas; y sus mezclas.

Los aceites volátiles en general son aceites que tienen, a 25 °C, una tensión de vapor de saturación al menos igual a 0,5 milibar (es decir, 50 Pa).

60 Entre las partes constituyentes de la fase oleosa, puede hacerse mención de:
 - siliconas cíclicas volátiles que tienen de 3 a 8 y preferiblemente de 4 a 6 átomos de silicio.
 - ciclocopolímeros del tipo dimetilsiloxano/metilalquilsiloxano.
 - siliconas lineales volátiles que tienen de 2 a 9 átomos de silicio.
 - aceites de base hidrocarbonada volátiles, tales como isoparafinas y en particular isododecano y aceites fluorados.
 65 - polialquil(C₁-C₂₀) siloxanos y en particular aquellos con sustituyentes trimetilsililo terminales, entre los que puede hacerse mención de polidimetilsiloxanos lineales y alquilmethylpolisiloxanos tales como cetildimeticona (nombre CTFA).
 - siliconas modificadas por grupos alifáticos y/o aromáticos, opcionalmente fluorados, o grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, tiol y/o amina.
 - aceites de silicona fenilada.
 - aceite de origen animal, vegetal o mineral, y en particular aceites animales o vegetales formados por ésteres de ácido graso y ésteres de polioliol, en particular triglicéridos líquidos, por ejemplo, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de

soja, aceite de calabacín, aceite de semilla de uva, aceite de sésamo, aceite de avellana, aceite de albaricoque, aceite de almendra o aceite de aguacate; aceites de pescado, tricaprocaprilato de glicerilo, o aceites vegetales o animales que tienen fórmula R_1COOR_2 en que R_1 representa un residuo de ácido graso superior que comprende de 7 a 19 átomos de carbono y R_2 representa una cadena de base hidrocarbonada ramificada que contiene de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, aceite purcelina; parafina líquida, vaselina, perhidroescualeno, aceite de germen de trigo, aceite de tamanu, aceite de sésamo, aceite de macadamia, aceite de semilla de uva, aceite de colza, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de ricino, aceite de jojoba, aceite de oliva, aceite de germen de cereal; ésteres de ácido graso; alcoholes; acetilglicéridos; octanoatos, decanoatos o ricinoleatos o polialcoholes; triglicéridos de ácido graso; glicéridos;

5
10
15

- fluoroaceites y aceites perfluorados;
- gomas de silicona;
- ceras de origen animal, vegetal, mineral o sintético tales como ceras microcristalinas, parafina, cera de vaselina, ozoceritas, ceras Montana, cera de abejas, lanolina y sus derivados; cera vegetal, cera Ouricuri, cera de carnauba, cera de Japón, manteca de cacao, cera de fibra de corcho o cera de caña de azúcar, aceites hidrogenados que son sólidos a 25 °C, ozoceritas, ésteres grasos y glicéridos que son sólidos a 25 °C; ceras polietileno y las ceras obtenidas por síntesis de Fischer-Tropsch; aceites hidrogenados que son sólidos a 25 °C; lanolinas; ésteres grasos que son sólidos a 25 °C; ceras de silicona; ceras fluoradas.

20 De una manera conocida, la composición de acuerdo con la invención puede comprender adyuvantes que son comunes en el campo en consideración, tales como agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, ingredientes activos en particular cosméticos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, fragancias, rellenos, pigmentos, perlantes, filtros de UV, absorbentes del olor y colorantes. Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes pueden introducirse en la fase oleosa, en la fase acuosa y/o en esferas lipídicas.

25 La naturaleza y cantidad de estos adyuvantes puede elegirlos el experto en la materia, basándose en su conocimiento general, para obtener la forma de presentación deseada para la composición. En cualquier caso, un experto en la materia tendrá cuidado de seleccionar los compuestos adicionales opcionales y/o la cantidad de los mismos de modo que las propiedades ventajosas de la composición usada de acuerdo con la invención no se ven afectadas de forma adversa, o no sustancialmente, por la adición prevista.

30 Las composiciones cosméticas de acuerdo con la invención pueden presentarse, en particular, en forma de una composición cosmética destinada para el cuidado y/o tratamiento de zonas que han experimentado agresión o microagresión en la piel, en particular generada por la exposición a UV y/o contacto con un producto irritante.

35 Por consiguiente, las composiciones de acuerdo con la invención pueden presentarse, en particular, en forma de:

- un producto de cuidado, tratamiento, limpieza o protección para la piel del cuerpo o la cara, incluyendo el cuero cabelludo, tal como una composición de cuidado (crema de día, crema de noche, hidratante) para la cara o el cuerpo; una composición antiarrugas o antienvjecimiento para la cara; una composición matizante para la cara; una composición para piel irritada; una composición para eliminación del maquillaje; una loción corporal, en particular
- 40 hidratante, opcionalmente cuidado para después del sol;
- una composición para protección solar, bronceado artificial (agente autobronceante) o un tratamiento de cuidado para después del sol;
- una composición de cuidado capilar y, en particular, una crema o gel de protección solar; una composición de cuidado para el cuero cabelludo, en particular, contra la caída del cabello o para que vuelva a crecer el cabello; un champú
- 45 contra los parásitos;
- un producto para maquillar la piel de la cara, cuerpo o labios, tal como una base de maquillaje, crema con tinte, colorete o sombra de ojos, polvo suelto o compacto, lápiz corrector, lápiz para cubrir imperfecciones, barra de labios o producto de cuidado labial;
- un producto de higiene bucal tal como un cepillo de dientes o un colutorio.

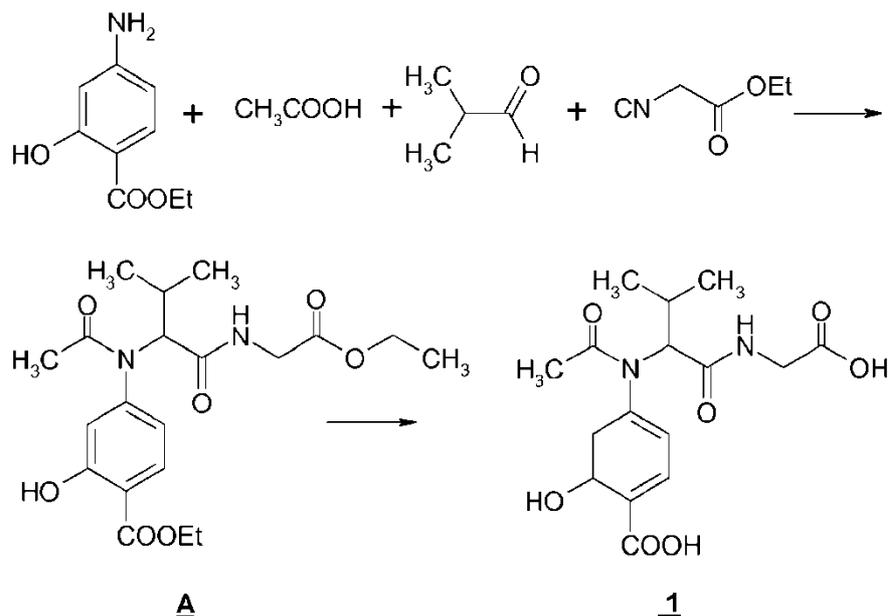
50 Las composiciones de acuerdo con la invención encuentran una aplicación preferida como composición de cuidado para la piel de la cara, del tipo antiarrugas o antienvjecimiento, y como composición de protección solar o para después del sol.

55 La presente invención también se refiere a un método para tratamiento cosmético de la piel del cuerpo o la cara, incluyendo el cuero cabelludo, en que se aplica una composición cosmética que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene fórmula (I), se deja en contacto, después opcionalmente se elimina por aclarado.

60 El método de tratamiento cosmético de la invención puede realizarse en particular aplicando la composición cosmética como se define anteriormente, de acuerdo con la técnica habitual para el uso de estas composiciones. Por ejemplo: aplicación de cremas, geles, sueros, lociones, leches desmaquilladoras o composiciones de protección solar a la piel o a cabello seco, o aplicación de una loción del cuero cabelludo a cabello húmedo; aplicación de dentífrico a encías.

65 La invención se ilustra en mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Síntesis de *N*-acetil-*N*-(4-carboxi-3-hidroxifenil)valilglicina 1 y su diéster etílico A

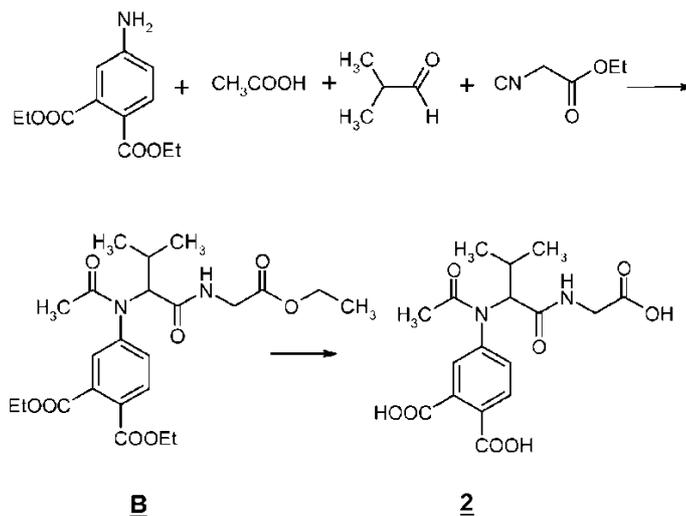


5 A una solución agitada de 4-amino-2-hidroxibenzoato de etilo (3,62 g, 20 mmol) y ácido acético glacial (1,2 g, 20 mmol) en 60 ml de metanol previamente enfriado hasta 10 °C en atmósfera de nitrógeno, se añade isobutiraldehído (2,8 g, 40 mmol). Después de 5 min agitando a 10 °C, se añade gota a gota isocianoacetato de etilo (2,26 g, 20 mmol), después, al final de la adición, se mantiene con agitación a 10 °C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se concentra al vacío, después se purifica por cromatografía en una columna de sílice
10 de nuevo por HPLC preparativa para producir 800 mg de diéster A puro.

A una solución de 0,38 g de diéster A (1 mmol) en 10 ml de metanol, se añaden 0,96 g (4 mmol) de una solución acuosa de LiOH al 10 %. El medio se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 15 h, después el disolvente se
15 retira al vacío. La solución acuosa resultante se acidifica hasta pH = 2 mediante una solución acuosa de HCl al 10 %, después se extrae 3 veces mediante 20 ml de diclorometano. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y concentración al vacío, el producto en bruto se purifica por cromatografía (2:1 de eluyente diclorometano/metanol) para producir 0,158 g de compuesto 1 como un sólido amarillo (rendimiento = 45 %).

20 El espectro de RMN coincide con la estructura esperada.

Ejemplo 2: Síntesis de *N*-acetil-*N*-(3,4-dicarboxifenil)valilglicina 2 y su éster trietilico B



25 A una solución agitada de 4-aminoftalato de dimetilo (1,05 g, 5 mmol) y ácido acético glacial (0,3 g, 5 mmol) en 30 ml de metanol previamente enfriado hasta 10 °C en atmósfera de nitrógeno, se añade isobutiraldehído (0,72 g, 10 mmol). Después de 30 min agitando a 10 °C, se añade gota a gota isocianoacetato de etilo (0,57 g, 5 mmol), después al final

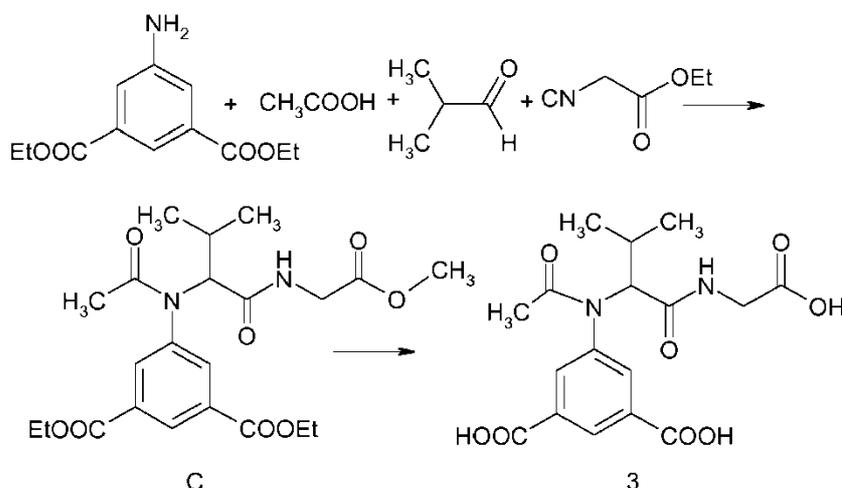
de la adición, se mantiene con agitación a 10 °C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se concentra al vacío, después se purifica por cromatografía en una columna de sílice dos veces para producir 0,6 g (rendimiento 27 %) de triéster B como un sólido amarillo pálido.

- 5 A una solución de 2,2 g de diéster B (5,05 mmol) en 20 ml de THF, se añaden 8,5 g (20,2 mmol) de una solución acuosa de LiOH al 10 %. El medio se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 15 h, después el disolvente se retira al vacío. La solución acuosa resultante se acidifica hasta pH = 2 mediante una solución acuosa de HCl al 10 %, después se extrae 3 veces mediante 30 ml de acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y concentración al vacío, el producto en bruto se purifica por cromatografía para producir 0,28 g de compuesto 2 como un sólido amarillo (rendimiento = 14,2 %).

El espectro de RMN coincide con la estructura esperada.

Ejemplo 3: Síntesis de *N*-acetil-*N*-(3,5-dicarboxifenil)valilglicina 3 y su éster trietilico C

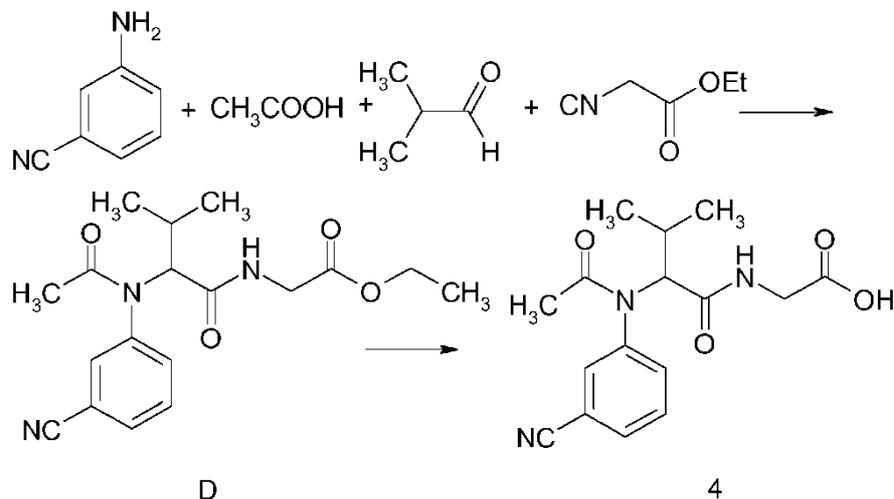
15



- 20 A una solución agitada de 5-aminoftalato de dimetilo (2,09 g, 10 mmol) y ácido acético glacial (0,6 g, 10 mmol) en 30 ml de metanol en atmósfera de nitrógeno, se añade isobutiraldehído (1,44 g, 20 mmol). El medio se lleva a reflujo durante 30 min, después se añade gota a gota isocianoacetato de etilo (1,13 g, 10 mmol). Después de la adición, el medio se mantiene a reflujo durante 4 h, después se enfría y se concentra al vacío antes de purificarse por cromatografía en columna sobre sílice para producir 1,89 g (rendimiento 43 %) de triéster C como un sólido blanco.

- 25 A una solución de 1,31 g de triéster C (3 mmol) en 30 ml de metanol, se añaden 0,504 g (12 mmol) de LiOH. El medio se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 15 h, después el disolvente se retira al vacío. El residuo se vierte en 30 ml de agua, se acidifica hasta pH = 2 mediante una solución acuosa de HCl al 10 %, después se deja a 5 °C durante 4 días. Los cristales formados se filtran y se secan para producir 0,8 g de compuesto 3 como cristales blancos (rendimiento = 70 %).

- 30 El espectro de RMN coincide con la estructura esperada.

Ejemplo 4: Síntesis de *N*-acetil-*N*-(3-hidroxifenil)valilglicina 4 y su éster etílico D

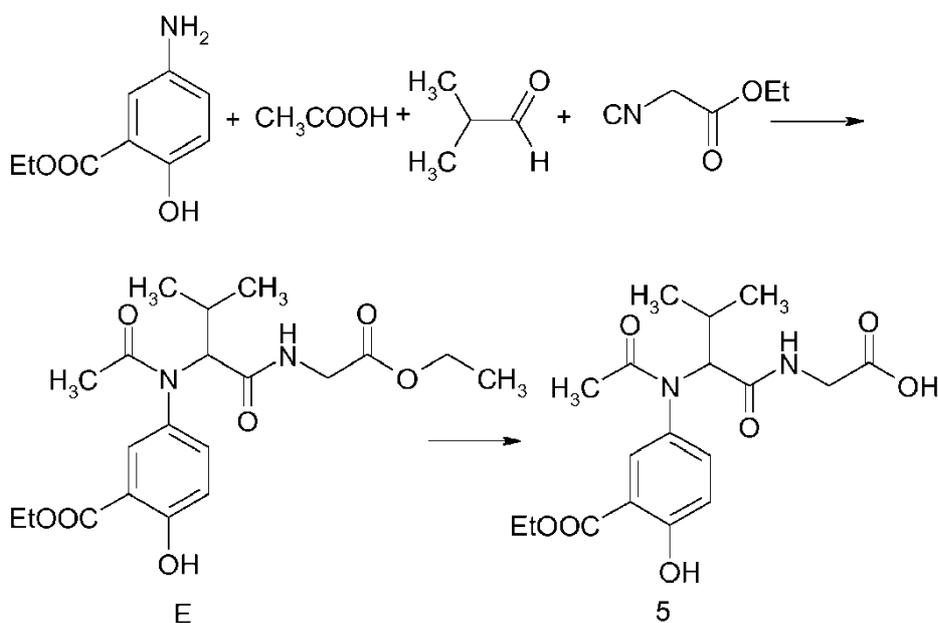
5 En un reactor, se solubilizan 1,05 equiv. de 3-amino-benzonitrilo (10 g, 84,65 mmoles) en 40 ml de metanol. Se añaden 1,05 equiv. de ácido acético (5,079 g, 84,65 mmoles), después la mezcla se lleva a reflujo. Tan pronto como se alcanza el reflujo, se añaden 2 equiv. de isobutiraldehído (12,2 g, 169,3 mmoles) y se dejan reaccionar durante 30 min a reflujo. A continuación, se añade 1 equiv. de isocianoacetato de etilo (9,25 g, 80,32 mmoles) y la mezcla se deja reaccionar de nuevo durante 3 h a reflujo.

10 El medio de reacción después se concentra al vacío y se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol), para producir 15 g de éster D (rendimiento = 50 %).

15 Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto D.

El éster D (5 g, 14,48 mmoles) se solubiliza en 50 ml de metanol, después se añaden 2 equiv. (1,16 g, 29 mmoles) de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se deja con agitación durante 1 h a temperatura ambiente, después se acidifica hasta pH = 2 mediante una solución acuosa de HCl 1 N y el producto resultante se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol). Se producen 3,2 g (rendimiento = 70 %) de compuesto 4.

20 Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con el producto 4 esperado.

Ejemplo 5: Síntesis de *N*-acetil-*N*-[3-(etoxicarbonil)-4-hidroxifenil]valilglicina 5 y su diéster etílico E

25 A una solución de 5-etilaminosalicilato (1,8 g, 10 mmoles) y ácido acético glacial (0,6 g, 10 mmoles) en 30 ml de metanol, se añade isobutiraldehído (1,44 g, 20 mmoles) a 10 °C y en atmósfera de nitrógeno.

Después de 10 min agitando, se añade gota a gota isocianoacetato de etilo (1,13 g, 10 mmoles). El medio de reacción después se agita durante 2 h a 10 °C, después 12 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío y se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol) para producir diéster E (1,4 g, rendimiento = 35 %).

5 Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto E.

10 El diéster E (0,72 g, 1,8 mmoles) se saponifica en 10 ml de metanol en presencia de LiOH (0,3 g, 7,2 mmoles) durante 12 h. El medio de reacción se concentra al vacío, se acidifica a pH = 2 mediante una solución acuosa de HCl al 10 %, se extrae mediante 3 x 30 ml de diclorometano y se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol). Se obtienen de este modo 300 mg (50 % de rendimiento) de compuesto 5 como un sólido amarillo pálido.

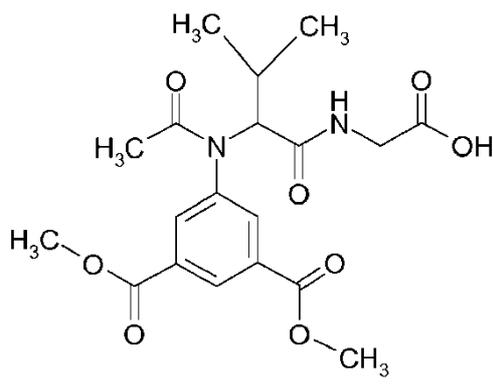
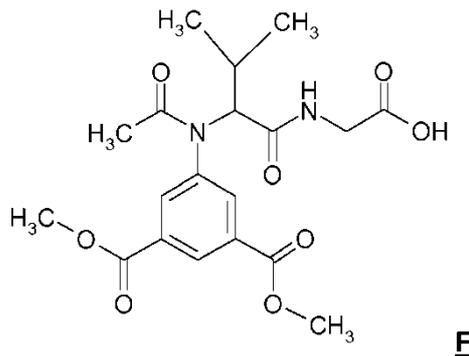
La RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto 5.

15 **Ejemplo 6:** Síntesis de *N*-acetil-*N*-[3,5-bis(metoxicarboxi)fenil]valilglicina 6 y su triéster F

A una solución de 5-aminoisoftalato de dimetilo (10 g, 47,8 mmoles) y ácido acético glacial (2,87 g, 47,8 mmoles) en 100 ml de metanol, se añade isobutiraldehído (6,89 g, 95,6 mmoles) a 10 °C y en atmósfera de nitrógeno.

20 Después de 10 min agitando, se añade gota a gota isocianoacetato de *tert*-butilo (6,84 g, 47,8 mmoles). El medio de reacción se mantiene después con agitación durante 2 h a 10 °C, después 96 h a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío y se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol) para producir 8,65 g de éster F.

25 Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto F.



30 El compuesto F (2,32 g, 5 mmoles) se saponifica en 20 ml de tolueno con TsOH.H₂O (7,6 g, 18,9 mmol). Después de 16 h de reacción a temperatura ambiente, el medio se concentra al vacío, después se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol) para producir 306 mg (rendimiento = 15 %) de compuesto 6.

35 La RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto 6.

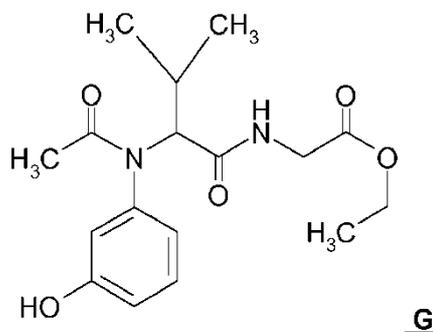
Ejemplo 7: Síntesis de *N*-acetil-*N*-(3-hidroxifenil)valilglicina 7 y su éster etílico G

40 A una solución de 3-aminofenol (1,09 g, 10,5 mmoles) y ácido acético glacial (0,63 g, 10,5 mmoles) en 30 ml de metanol, se añade isobutiraldehído (1,44 g, 20 mmoles) a 10 °C y en atmósfera de nitrógeno.

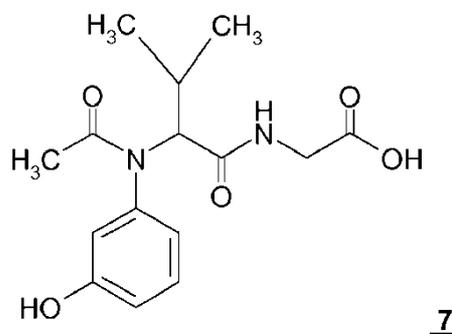
Después de 10 min agitando, se añade gota a gota isocianoacetato de etilo (1,13 g, 10 mmoles), después el medio de reacción se mantiene con agitación durante 2 h a 10 °C, después 12 h a temperatura ambiente.

El medio de reacción después se concentra al vacío, después se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol), para producir 2,3 g de intermedio éster G (rendimiento = 65 %).

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto G.



10



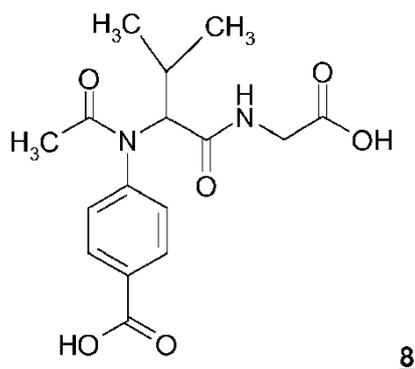
15

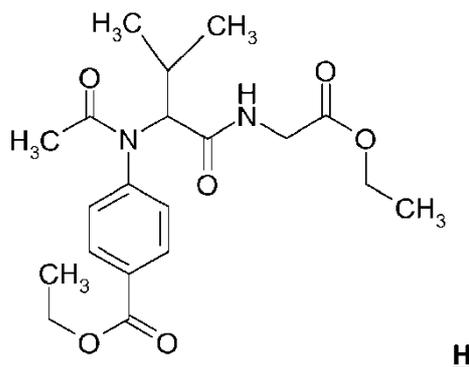
El compuesto G (0,6 g, 5,4 mmoles) después se saponifica en 10 ml de metanol en presencia de LiOH (0,22 g, 5,4 mmoles) en solución en 2 ml de agua durante 2 h. Después de acidificación a pH = 3 mediante una solución de HCl al 5 % y extracciones con 2 x 20 ml de diclorometano, el producto se purifica por cromatografía en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol), para produce 300 mg (rendimiento = 50 %) de derivado 7.

La RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto 7.

20

Ejemplo 8: Síntesis de *N*-acetil-*N*-(4-hidroxifenil)valilglicina y su éster dietílico H





5 A una solución de 4-etilaminobenzoato (1,65 g, 10 mmoles) y ácido acético glacial (0,6 g, 10 mmoles) en 30 ml de metanol, se añade isobutiraldehído (1,44 g, 20 mmoles) a 10 °C y en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min agitando, se añade gota a gota isocianoacetato de etilo (1,13 g, 10 mmoles), después la agitación se mantiene durante 2 h a 10 °C, después 12 h a temperatura ambiente.

10 El medio de reacción después se concentra al vacío y se purifica en una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol), para producir 1,4 g de intermedio éster H (rendimiento = 36 %).

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto H.

15 El éster **H** (1 g, 2,5 mmoles) se saponifica en 20 ml de etanol en presencia de solución acuosa de KOH al 40 % durante 24 h. Después de purificación en columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol), se aíslan 380 mg (rendimiento = 45 %) de compuesto 8.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y el espectro de masas son de acuerdo con la estructura esperada del producto 8.

20 Ejemplo 9:

Las moléculas se han evaluado *in vitro* en una prueba de ensayo de elastasa humana, disponible en el catálogo CEREP.

25 Los resultados se expresan como un porcentaje de actividad frente a un control específico (actividad medida con compuestos de la invención/actividad de control sin el compuesto de la invención) x 100.

El control es la actividad enzimática de elastasa de leucocitos humanos (HLE) sobre un sustrato de referencia (MeOSAAPV-pNa a 0,1 mM).

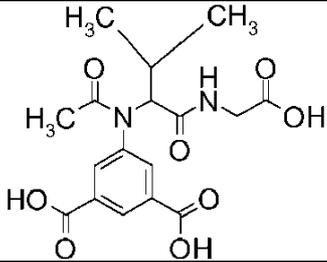
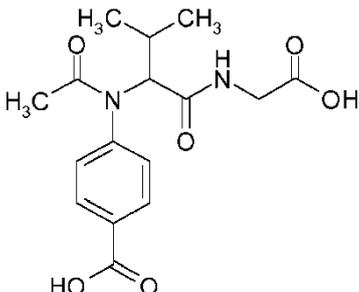
30 El método de detección usado es fotometría.

Este método se describe en la bibliografía: Adeyemi *et al.* 1990, J. Pharm. Pharmacol. 42, 487-490.

Los resultados son los siguientes:

Compuesto de ensayo	Molécula	Actividad de inhibición de elastasa (conc. 1 mM)
Compuesto 4 (Ejemplo 4)		35 %
Compuesto 5 (Ejemplo 5)		62 %

Compuesto 6 (Ejemplo 6)		65 %
Compuesto 1 (Ejemplo 1)		98 %
Compuesto 7 (Ejemplo 7)		62 %
Compuesto 2 (Ejemplo 2)		98 %
Compuesto 3 (Ejemplo 3)		98 %

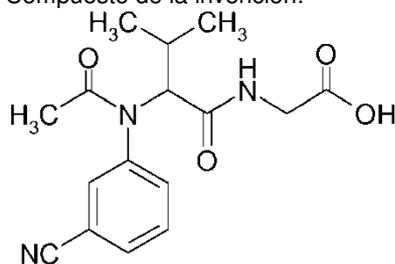
		
Compuesto 8(Ejemplo 8)		88 %

Ejemplo 10:

5 La actividad del compuesto 4 de la invención se comparó con la del compuesto de la técnica anterior, que difiere en la presencia de un grupo CF₃ en el lugar de un grupo CN.

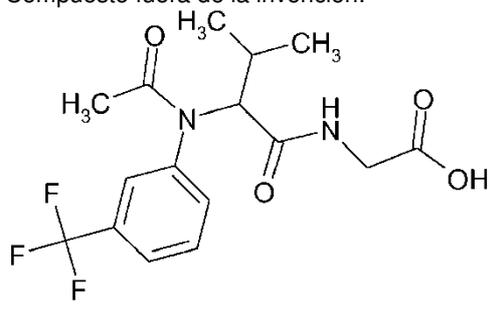
Se midió la concentración que produce un 50 % de inhibición de la actividad elastasa humana (CI₅₀).

Compuesto de la invención:



10

Compuesto fuera de la invención:



15 Los resultados fueron los siguientes:

Compuesto de ensayo	CI ₅₀
Compuesto fuera de la invención (Z)	6,38 mM
Compuesto 4 de la invención (ejemplo 4)	5,6 mM

El compuesto 4 es claramente más eficaz que el compuesto de la técnica anterior para inhibir la actividad elastasa.

20 **Ejemplo 11:** Composición para aplicación tópica

La siguiente emulsión se prepara convencionalmente (% en peso):

- compuesto del ejemplo 4	1 %
- isoestearato de propilenglicol	13 %
- polietilenglicol (8 OE)	5 %
- propilenglicol	3 %
- pentilenglicol	3 %
- estearato de glicerilo y estearato de polietilenglicol (100 OE)	5 %
- monoestearato de sorbitán oxietileno (20 OE)	0,5 %
- alcohol cetílico oxietileno (20 OE) y oxipropileno (5 OP)	1 %
- gelificantes	0,5 %
- benzoatos de alquilo C ₁₂₋₁₅	4 %
- etanol	3 %
- hidróxido de sodio	0,12 %
- conservantes	c.s.
- agua	c.s. 100 %

Aplicada a la piel, esta composición mejora su elasticidad.

5 **Ejemplo 12:** Crema de cuidado facial

La siguiente emulsión de aceite en agua se prepara convencionalmente (% en peso):

- Compuesto del ejemplo 2	1 %
- Estearato de glicerilo	2 %
- Polisorbato 60 (Tween 60® vendido por la empresa ICI)	1 %
- Ácido esteárico	1,4 %
- Trietanolamina	0,7 %
- Carbómero	0,4 %
- Fracción líquida de manteca de karité	12 %
- Perhidroescualeno	12 %
- Antioxidante	c.s.
- Fragancia	c.s.
- Conservante	c.s.
- Agua	c.s. 100 %

10 **Ejemplo 13:** Loción facial

La siguiente loción se prepara convencionalmente (% en peso):

- Vaselina líquida	7 %
- Compuesto del ejemplo 4	1 %
- Estearato de glicerilo, estearato de polietilenglicol (100 EO)	3 %
- Polímero de carboxivinilo	0,4 %
- Alcohol estearílico	0,7 %
- Extracto de soja	3 %
- NaOH	0,4 %
- Conservante	c.s.
- Agua	c.s. 100 %

15 **Ejemplo 14:** Loción capilar

La siguiente loción se prepara convencionalmente (% en peso):

- compuesto del ejemplo 4	1 %
- propilenglicol	23 %
- etanol	55 %
- agua	c.s. 100 %

20 Esta loción puede aplicarse al cuero cabelludo, para prevenir los efectos de los UV, antes y/o después de la exposición al sol.

Ejemplo 15: Loción contra la caída del cabello

25 La siguiente loción se prepara convencionalmente (% en peso):

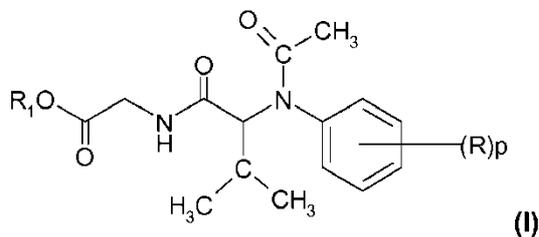
ES 2 781 865 T3

- compuesto del ejemplo 2	1 %
- propilenglicol	23 %
- etanol	55 %
- Aminexil	1,5 %
- agua	c.s. 100 %

Esta loción contra la caída del cabello puede aplicarse al cuero cabelludo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene fórmula (I):



en que

p = 1, 2 o 3

10 R indica independientemente un grupo ciano (-CN), hidroxilo (-OH), CO₂R' en que R' indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

R₁ indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y también las sales y/o isómeros ópticos y/o solvatos de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que:

15 p = 1 o 2 y R indica independientemente un grupo ciano (-CN), hidroxilo (-OH), CO₂R' en que R' indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente lineal.

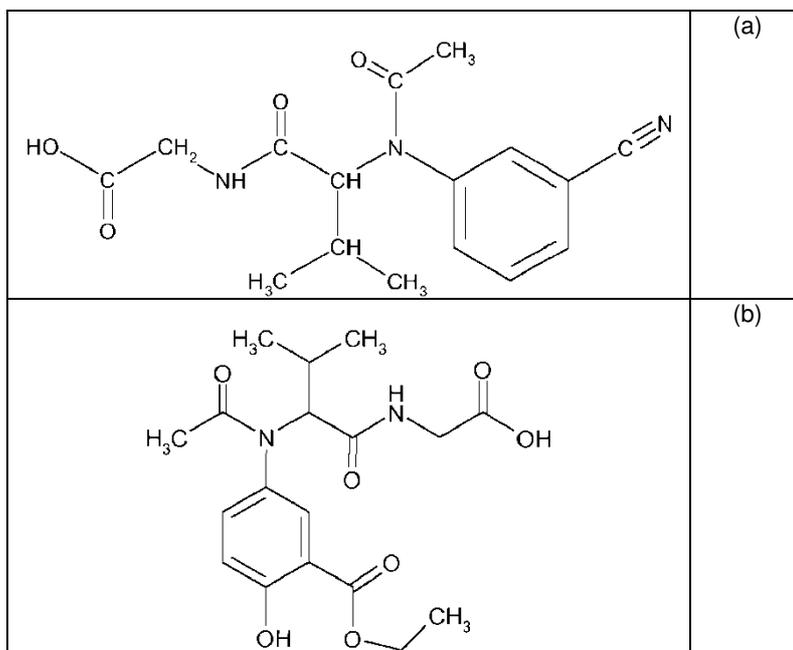
3. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en que:

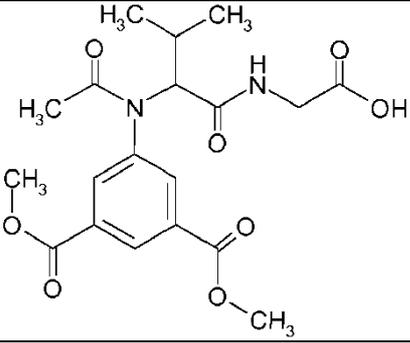
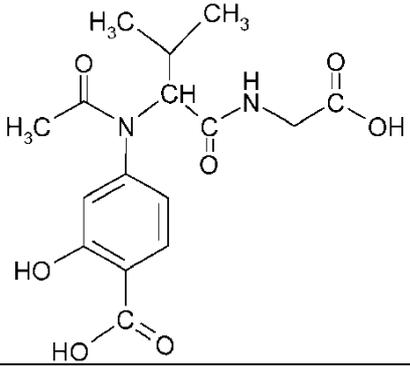
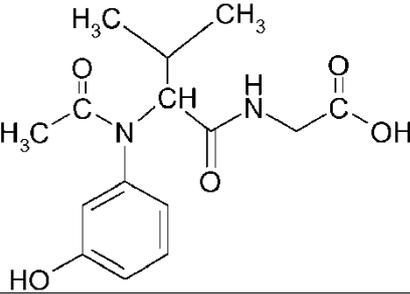
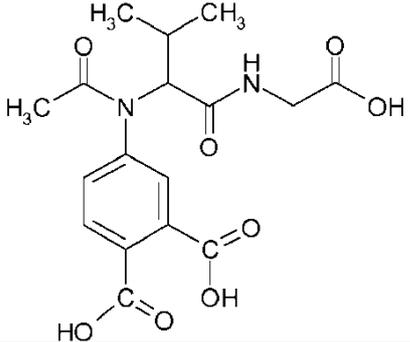
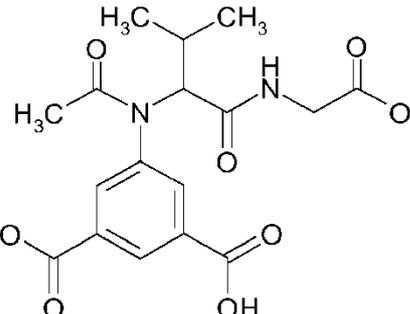
20 R₁ indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, particularmente un grupo lineal. Preferiblemente, R₁ indica un átomo de hidrógeno.

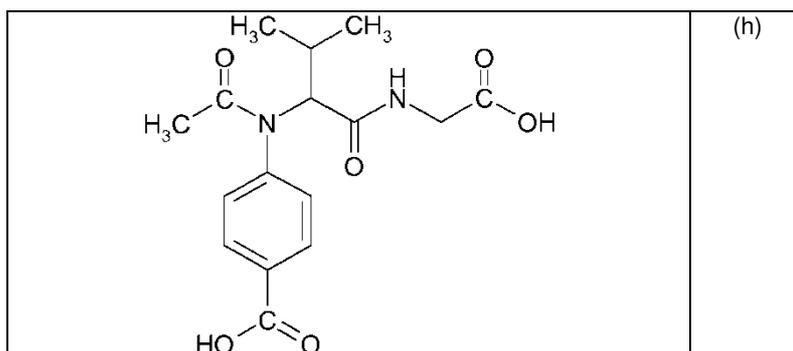
4. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en que:

25 p = 1 o 2, y R indica independientemente un grupo ciano (-CN), hidroxilo (-OH), CO₂R' en que R' indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, preferiblemente lineal, y R₁ indica un átomo de hidrógeno.

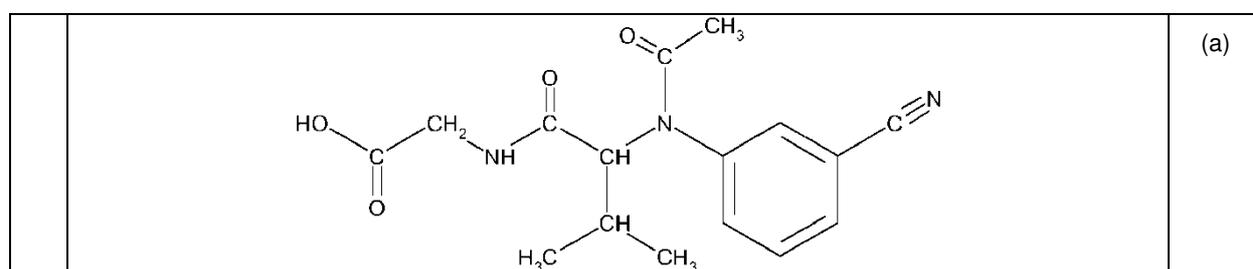
5. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en que el compuesto que tiene fórmula (I) indica un compuesto elegido de los siguientes compuestos (a) a (h) y sus sales, isómeros ópticos y/o solvatos.



	(c)
	(d)
	(e)
	(f)
	(g)



6. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en que el compuesto que tiene fórmula (I) indica el siguiente compuesto (a) y sus sales, isómeros ópticos y/o solvatos:



5 7. Una composición que comprende al menos un compuesto que tiene fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6.

10 8. La composición cosmética que comprende al menos un compuesto que tiene fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6.

15 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 a 8, en que el compuesto que tiene fórmula (I) está presente en una cantidad comprendida entre un 0,00001 y un 20 % en peso con respecto al peso total de la composición, en particular entre un 0,001 y un 10 % en peso, y preferiblemente entre un 0,05 y un 5% en peso, más preferiblemente entre un 0,1 y un 3 % en peso, y mucho más preferiblemente entre un 0,5 y un 2 % en peso.

20 10. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, presentada en forma de una composición cosmética destinada al cuidado y/o tratamiento de zonas que han experimentado agresión o microagresión en la piel, en particular generada por exposición a UV y/o contacto con un producto irritante.

25 11. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, presentada en forma de:

- un producto de cuidado, tratamiento, limpieza o protección para la piel del cuerpo o la cara, incluyendo el cuero cabelludo, tal como una composición de cuidado (crema de día, crema de noche, hidratante) para la cara o el cuerpo; una composición antiarrugas o antienvjecimiento para la cara; una composición matizante para la cara; una
- 30 composición para piel irritada;
- una composición para protección solar, bronceado artificial (agente autobronceante) o un tratamiento de cuidado para después del sol;
- una composición de cuidado capilar y, en particular, una crema o gel de protección solar; una composición de cuidado para el cuero cabelludo, en particular contra la caída del cabello o para el para que vuelva a crecer el cabello;
- 35 - un producto para maquillar la piel de la cara, el cuerpo o los labios, tal como una base de maquillaje, crema con tinte, colorete o sombra de ojos, polvo suelto o compacto, lápiz corrector, lápiz para cubrir imperfecciones, barra de labios o producto de cuidado labial;
- un producto de higiene bucal tal como un dentífrico o un colutorio.

40 12. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, presentada en forma de una composición de cuidado para la piel de la cara, del tipo antiarrugas o antienvjecimiento, o una composición de protección solar o para después del sol.

13. El uso cosmético de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, o de una composición que lo comprende, como se define en una de las reivindicaciones 7 a 12, para tratar los signos del envejecimiento cronobiológico de la piel del cuerpo o la cara, en particular, envejecimiento generado por elasticidad reducida de la piel y/o por degradación del colágeno en la estructura del tejido.

14. El uso cosmético de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, o de una composición que lo comprende, como se define en una de las reivindicaciones 7 a 12, para reducir las arrugas y/o las líneas finas, piel arrugada, ausencia de elasticidad y/o tono de la piel, adelgazamiento dérmico, degradación de las fibras de colágeno, piel flácida, piel adelgazada.
- 5
15. El uso cosmético de al menos un compuesto que tiene fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, o de una composición que lo comprende, como se define en una de las reivindicaciones 7 a 12, para inhibir la actividad de elastasas y/o limitar y/o combatir la degradación de las fibras elásticas.
- 10
16. Un método de tratamiento cosmético para la piel del cuerpo o la cara, incluyendo el cuero cabelludo, en que una composición cosmética como se define en una de las reivindicaciones 7 a 12 se aplica a la piel.