



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 542**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03778455 .0**

86 Fecha de presentación : **24.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1558203**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54

Título: **Composición capilar que contiene un compuesto estirilpirazol.**

30

Prioridad: **29.10.2002 FR 02 13522**
12.11.2002 US 425276 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73

Titular/es: **L'ORÉAL**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72

Inventor/es: **Boulle, Christophe y**
Rozot, Roger

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 287 542 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

Composición capilar que contiene un compuesto estirilpirazol.

5 **Campo de la invención**

La invención tiene por objeto una composición de cuidado capilar que contiene una cantidad eficaz de un compuesto pirazólico y más especialmente de un estirilpirazol, destinada a inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas, especialmente humanas, y/o frenar su caída. Se relaciona además con un procedimiento de tratamiento cosmético, así como con nuevos compuestos estirilpirazólicos, destinados a estimular el crecimiento de las fibras queratínicas y/o frenar su caída.

Las fibras queratínicas humanas a las cuales se aplica la invención son especialmente los cabellos, las cejas, las pestañas, los pelos de la barba y del bigote y el vello púbico. Más especialmente, la invención se aplica al cabello y/o a las pestañas humanas.

En particular, la invención se relaciona con una composición de cuidado o de maquillaje del cabello o de las pestañas, que contiene una cantidad eficaz de un compuesto estirilpirazólico, destinada a aumentar su densidad y/o mejorar su aspecto.

20 **Segundo plano de la invención**

El crecimiento del cabello y su renovación están principalmente determinados por la actividad de los folículos pilosos y por su ambiente matricial. Su actividad es cíclica y conlleva esencialmente tres fases, a saber, la fase anágena, la fase catágena y la fase telógena.

A la fase anágena (fase activa o de crecimiento), que dura varios años y en el curso de la cual el cabello se alarga, le sucede una fase catágena muy corta y transitoria que dura varias semanas. En el curso de esta fase, el cabello sufre una evolución, el folículo se atrofia y su implantación dérmica aparece cada vez más alta.

La fase terminal o fase telógena, que dura varios meses, corresponde a una fase de reposo del folículo y el cabello acaba por caer. Al final de este período de reposo, se regenera un nuevo folículo, en el mismo lugar, y vuelve a comenzar otro ciclo.

La cabellera se renueva, pues, permanentemente y, sobre los aproximadamente 150.000 cabellos que lleva una cabellera, aproximadamente un 10% están en reposo y serán reemplazados en varios meses.

La caída o pérdida natural de los cabellos puede ser estimada, como media, en unos cien cabellos al día para un estado fisiológico normal. Este proceso de renovación físico permanente sufre una evolución natural en el curso del envejecimiento, los cabellos se vuelven más finos y sus ciclos más cortos.

Además, diferentes causas pueden acarrear una pérdida importante, temporal o definitiva, del cabello. Puede tratarse de pérdida y de alteración del cabello en el decurso de una gestación (post-parto), en el curso de estados de desnutrición o de desequilibrios alimentarios o también en el curso de estados de astenia o de disfunción hormonal, como puede ser el caso en el curso o en el decurso de la menopausia. Puede también tratarse de caída o de alteraciones del cabello en relación con fenómenos estacionales.

Puede tratarse también de una alopecia, que se debe esencialmente a una perturbación de la renovación capilar que acarrea en un primer tiempo la aceleración de la frecuencia de los ciclos en detrimento de la calidad del cabello y luego de su cantidad. Los ciclos de crecimiento sucesivos resultan en cabellos cada vez más finos y cada vez más cortos, que se transforman poco a poco en un vello no pigmentado, que acarrea así un empobrecimiento progresivo de la cabellera. Hay zonas que resultan afectadas preferencialmente, especialmente los golfos temporales o frontales en el hombre, y en las mujeres se constata una alopecia difusa del vértice.

El término alopecia abarca también toda la familia de afecciones del folículo piloso que tienen como consecuencia final la pérdida definitiva, parcial o general, del cabello. Se trata más particularmente de la alopecia androgénica. En un número importante de casos, la caída precoz del cabello sobreviene en sujetos predispuestos genéticamente, y se trata entonces de alopecia andro-crono-genética; esta forma de alopecia afecta especialmente a los hombres.

Se sabe, además, que ciertos factores, tales como un desequilibrio hormonal, un estrés fisiológico o la malnutrición, pueden acentuar el fenómeno.

Ciertas dermatosis del cuero cabelludo con característica inflamatoria, tales como, por ejemplo, la psoriasis o las dermatitis seborreicas, la caída del cabello puede estar fuertemente acentuada o conllevar ciclos de los folículos fuertemente perturbados.

Se buscan desde hace muchos años en la industria cosmética o farmacéutica composiciones que permitan suprimir o reducir la alopecia, y especialmente inducir o estimular el crecimiento del cabello o disminuir su caída.

En esta óptica, se ha propuesto ya un gran número de composiciones que contienen principios activos muy diversos, como, por ejemplo, el 3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina o "minoxidil", descrito en las patentes US 4.139.619 y US 4.596.812, o también sus numerosos derivados, como los descritos, por ejemplo, en los documentos EP 0.353.123, EP 0.356.271, EP 0.408.442, EP 0.522.964, EP 0.420.707, EP 0.459.890 y EP 0.519.819.

Estudios clínicos han demostrado que análogos de PGF2- α tenían la propiedad de provocar el crecimiento de vello y de pestañas en el hombre y en los animales (Murray A. y Johnstone M.D., 1997, *Am. J. Ophth.*, 124(4), 544-547). En el hombre, ensayos realizados sobre el cuero cabelludo han mostrado que un análogo de prostaglandina E2 (el viprostol) tenía la propiedad de aumentar la densidad capilar (Roeningk HH., 1988, *Clinic Dermatol.*, 6(4), 119-121).

Además, el documento WO 98/33497 describe composiciones farmacéuticas que contienen prostaglandinas o derivados de prostaglandinas, destinadas a luchar contra la caída del cabello en el hombre. Se mencionan las prostaglandinas del tipo A2, F2 α y E2 como preferidas.

Sin embargo, las prostaglandinas son moléculas con tiempo de vida media biológica muy corto y que actúan de forma autocrina o paracrina, lo que traduce el carácter local y lábil del metabolismo de las prostaglandinas (Narumiya S. y col., 1999, *Physiol. Rev.*, 79(4), 1193-1226).

Aparece, pues, como importante para mantener y/o aumentar la densidad capilar en el hombre preservar las reservas endógenas tanto de PGF2- α como de PGE2 de los diferentes compartimentos del folículo piloso o de su ambiente cutáneo próximo.

Una solución que da buenos resultados es la utilización de compuestos inhibidores de la lipoxigenasa y/o inductores de la ciclooxigenasa con vistas a favorecer el crecimiento del cabello; una hipótesis es que la utilización de tales compuestos orienta el metabolismo de los ácidos grasos hacia la síntesis endógena de prostaglandinas con preferencia a otras rutas.

Sin embargo, para mejorar aún los resultados, sería deseable poder prolongar la actividad de las prostaglandinas implicadas en el crecimiento y el mantenimiento del cabello en vida.

Es además bien sabido que los programas de diferenciación de los queratinocitos de la epidermis y del folículo piloso son claramente diferentes. Así, es sabido que las queratinas del tallo piloso representa una familia (Langbein y col., 2001, *J. Biol. Chem.* 276: 35123-35132) distinta de la expresada en la epidermis, que los marcadores de diferenciación tales como las queratinas K₁ y K₁₀ no se expresan en el folículo piloso y en particular en la vaina externa (Lenoir y col., 1988, *Dev. Biol.* 130: 610-620), que la tricohialina (O'Guin y col., 1992, *J. Invest. Dermatol.* 98: 24-32) y la queratina K6irs (Porter y col., 2001, *Br. J. Dermatol.* 145: 558-568) se expresan en el folículo piloso en particular en la vaina interna, pero no en la epidermis, y que la ciclooxigenasa de tipo 1, si se expresa en la epidermis, no lo hace en los queratinocitos del folículo piloso, sino en la papila dérmica (Michelet y col., 1997, *J. Invest. Dermatol.* 108: 205-209).

El solicitante ha puesto ahora en evidencia que una enzima específicamente implicada en la degradación de estas prostaglandinas está presente en la papila dérmica del cabello, que es un compartimento determinante para la vida del cabello. En efecto, el solicitante ha demostrado ahora la presencia de 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH en abreviatura) a este nivel. Ha demostrado además que la inhibición de la 15-PGDH tiene un efecto beneficioso sobre el crecimiento piloso.

Es por lo que la presente invención se relaciona con una composición de cuidado o de tratamiento de las fibras queratínicas humanas y especialmente capilares que contiene al menos un inhibidor particular de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa y un medio fisiológicamente aceptable.

La 15-PGDH es una enzima clave en la desactivación de las prostaglandinas, en particular de la PGF2- α y de la PGE2, que son mediadores importantes del crecimiento y la supervivencia del cabello. Responde a la clasificación EC 1.1.1.141 y es NAD⁺-dependiente. Se ha aislado de riñón de cerdo; se ha observado especialmente su inhibición por una hormona tiroidea, la triyodotironina, a dosis muy superiores a las dosis fisiológicas.

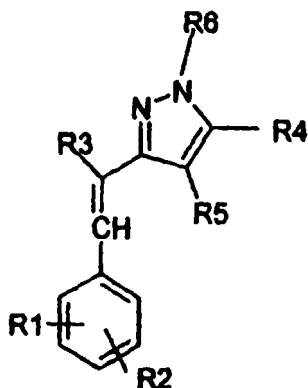
Sin embargo, nunca se había propuesto utilizar un inhibidor de la 15-PGDH para mantener y/o aumentar la densidad de las fibras queratínicas humanas y especialmente la densidad capilar y/o para reducir la heterogeneidad de los diámetros de las fibras queratínicas y especialmente del cabello en el hombre. Por aumentar la densidad de las fibras queratínicas, y especialmente la densidad capilar, se entiende aumentar el número de las fibras queratínicas, y especialmente del cabello, por cm² de piel o de cuero cabelludo.

Exposición de la invención

El solicitante ha visto que ciertos compuestos pirazólicos y especialmente ciertos estirilpirazoles salificados o no están sorprendentemente dotados de una actividad favorable para el mejoramiento de la densidad de las fibras queratínicas humanas, especialmente la densidad capilar. Ha visto además que estos compuestos son inhibidores de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa.

ES 2 287 542 T3

La presente invención tiene, pues, por objeto la utilización especialmente cosmética de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales:



5

10

15

20 donde:

- R₁, R₂, R₄ y R₅, idénticos o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno, un halógeno, los grupos OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇ y NR₇CSNR'₇R''₇, los radicales alquilo, saturados o insaturados, lineales o ramificados, C₁-C₂₀, los anillos de 4 a 7 átomos, saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos además estar substituidos por al menos un substituyente A₁, representando R₇, R'₇, R''₇ y R'''₇ independientemente hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A₂;

- R₃ es seleccionado entre CN, COOR₈, CONR₈R'₈, COR₈, SO₂R₈ o SO₂NR₈R'₈, representando R₈ y R'₈ independientemente hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, aislado o unido a otro anillo y que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A₃;

- R₆ es seleccionado entre hidrógeno, los grupos COOR₉, COR₉, CSR₉, COSR₉, CONR₉R'₉, SO₂R₉ o SO₂NR₉R'₉, los radicales alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados, saturados o no, y los anillos de 4 a 7 átomos saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos, además, estar substituidos por al menos un substituyente A₄, representando R₉ y R'₉, idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A₅;

- siendo A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ independientemente seleccionados entre los halógenos, los grupos OR₁₀, SR₁₀, NR₁₀R'₁₀, COOR₁₀, CH₂COOR₁₀, CONR₁₀R'₁₀, CF₃, CN, NR₁₀COR₁₀, SO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R'₁₀, NR₁₀SO₂R'₁₀, COR₁₀, CSR₁₀, OCOR₁₀, COSR₁₀, SCOR₁₀, CSNR₁₀R'₁₀, NR₁₀CONR'₁₀R''₁₀, NR₁₀C(=NR'₁₀)NR''₁₀R'''₁₀, NR₁₀CSNR'₁₀R''₁₀ o NR₁₀CSR'₁₀, representando R₁₀, R'₁₀, R''₁₀ y R'''₁₀, idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₂₀ lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no,

como agente para inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas especialmente humanas, como las pestañas y el cabello de los seres humanos y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

La invención se relaciona también con una composición de cuidado y/o de maquillaje de las fibras queratínicas especialmente humanas, y más especialmente con una composición de cuidado capilar o de máscara para aplicación tópica que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de un compuesto estirilpirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales, caracterizada por el hecho de que R₁ y R₂ están situados sobre el anillo fenílico en posición orto con respecto a la ramificación de la parte pirazólica.

La invención se relaciona aún también con una composición de cuidado y/o de maquillaje de las fibras queratínicas especialmente humanas, y más especialmente una composición de cuidado capilar o de máscara para aplicación tópica que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de un compuesto estirilpirazólico de fórmula (III) o de una de sus sales, que se definirá más adelante con detalle.

La invención se aplica también a las fibras queratínicas de los mamíferos de la especie animal (perro, caballo o gato, por ejemplo).

La invención se relaciona aún con la utilización cosmética de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales en una composición cosmética de cuidado y/o de maquillaje de las fibras queratínicas humanas para inducir y/o estimular su crecimiento, frenar su caída y/o aumentar su densidad y/o tratar la alopecia androgénica, así como con la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales para la preparación de una composición de cuidado o de tratamiento de las fibras queratínicas humanas, destinada a inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad y/o tratar la alopecia androgénica.

Las fibras queratínicas humanas a las cuales se aplica la invención son especialmente los cabellos, las cejas, las pestañas, los pelos de la barba y del bigote y el vello púbico. Más especialmente, la invención se aplica a los cabellos y/o a las pestañas humanas.

La invención se relaciona también con la utilización cosmética de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales en una composición cosmética de cuidado capilar del ser humano para reducir la caída del cabello y/o aumentar su densidad. Tiene también por objeto la utilización de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales para la preparación de una composición capilar para el ser humano, destinada a inducir y/o estimular el crecimiento del cabello y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

En particular, la invención se relaciona con la utilización cosmética de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales en una composición cosmética de cuidado capilar del ser humano o para la preparación de una composición capilar para el ser humano para tratar o destinada a tratar la alopecia de origen natural y en particular androgénica o andro-crono-genética. Así, esta composición permite mantener en buen estado la cabellera y/o luchar contra la caída natural del cabello y más especialmente el de los hombres.

La invención tiene aún por objeto la utilización cosmética de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales, en una composición cosmética de cuidado y/o de maquillaje de las pestañas del ser humano, para inducir y/o estimular el crecimiento de las pestañas y/o aumentar su densidad, así como la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales para la preparación de una composición de cuidado y/o de tratamiento de las pestañas del ser humano, destinada a inducir y/o estimular el crecimiento de las pestañas y/o aumentar su densidad. Esta composición permite así mantener en buen estado las pestañas y/o mejorar su estado y/o su aspecto.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de las fibras queratínicas (cabellos o pestañas especialmente) y/o de la piel de la que emergen dichas fibras, incluyendo en ella el cuero cabelludo y los párpados, en particular destinado a estimular el crecimiento de las fibras queratínicas del ser humano y/o frenar su caída, caracterizado por consistir en aplicar sobre las fibras queratínicas y/o la piel de la que emergen dichas fibras una composición cosmética que contiene una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, en dejar ésta en contacto con las fibras queratínicas y/o la piel de la que emergen dichas fibras y en aclarar eventualmente las fibras y/o dicha piel.

Este procedimiento de tratamiento presenta las características de un procedimiento cosmético en la medida en que permite mejorar la estética de las fibras queratínicas dándoles un mayor vigor y un mejor aspecto. Además, puede ser utilizado cotidianamente durante varios meses, sin prescripción médica.

Así, la presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético del cabello y/o del cuero cabelludo, destinado a estimular el crecimiento del cabello del ser humano y/o frenar su caída, caracterizado por consistir en aplicar sobre el cabello y/o el cuero cabelludo una composición cosmética que contiene una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, en dejar ésta en contacto con el cabello y/o el cuero cabelludo y en aclarar eventualmente el cabello y/o el cuero cabelludo.

Este procedimiento de tratamiento presenta las características de un procedimiento cosmético en la medida en que permite mejorar la estética del cabello dándole un mayor vigor y un mejor aspecto. Además, puede ser utilizado cotidianamente durante varios meses.

Más especialmente, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de cuidado cosmético del cabello y/o del cuero cabelludo humanos con vistas a mejorar su estado y/o su aspecto, caracterizado por consistir en aplicar sobre el cabello y/o el cuero cabelludo una composición cosmética que contiene una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, en dejar ésta en contacto con el cabello y/o el cuero cabelludo y en aclarar eventualmente el cabello y/o el cuero cabelludo.

La invención tiene aún por objeto un procedimiento de cuidado cosmético y/o de maquillaje de las pestañas humanas con vistas a mejorar su estado y/o su aspecto, caracterizado por aplicar sobre las pestañas y/o los párpados una composición de máscara que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y en dejar ésta en contacto con las pestañas y/o los párpados. Esta composición de máscara puede ser aplicada sola o en subcapa de una máscara pigmentada clásica y ser eliminada como una máscara pigmentada clásica.

La invención tiene aún por objeto una composición de cuidado o de maquillaje de las fibras queratínicas que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, en particular cosmético, al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y al menos un principio activo adicional que favorece el rebrote de las fibras queratínicas humanas y/o que

limita la caída, seleccionado entre el aminexil, los agonistas del receptor FP y los vasodilatadores, más especialmente seleccionado entre el aminexil, el minoxidil, el latanoprost, el butaprost y el travoprost.

5 La invención tiene también por objeto la utilización cosmética de al menos un compuesto estirilpirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales en una composición cosmética como agente para preservar la cantidad y/o la actividad de las prostaglandinas a nivel del folículo piloso.

10 La invención tiene aún por objeto la utilización de al menos un compuesto estirilpirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales para la fabricación de una composición destinada a preservar la cantidad y/o la actividad de las prostaglandinas a nivel del folículo piloso.

15 La invención tiene aún por objeto la utilización de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales como inhibidor de la 15-hidroxi-prostaglandina deshidrogenasa de la piel humana. Tiene también por objeto la utilización de al menos un compuesto pirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales para la fabricación de una composición destinada a tratar los trastornos ligados a la 15-hidroxi-prostaglandina deshidrogenasa, en particular en el ser humano.

Descripción detallada de los modos de realización de la invención

20 Por inhibidor de la 15-hidroxi-prostaglandina deshidrogenasa, se entiende un compuesto de fórmula (I) que sea capaz de inhibir o de disminuir la actividad de la enzima 15-PGDH especialmente del hombre, y/o capaz de inhibir, disminuir o ralentizar la reacción catalizada por esta enzima.

25 Según un modo de realización ventajoso de la invención, el compuesto de fórmula (I) es un inhibidor específico de la 15-PGDH; por inhibidor específico, se entiende un compuesto de fórmula (I) que sea poco o nada inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, en particular de la síntesis de PGF2- α o de PGE2. Según un modo de realización particular de la invención, el inhibidor de la 15-PGDH es poco o nada inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, en particular de la síntesis de PGF2- α o de PGE2. Según un modo particular de realización de la invención, el inhibidor de la 15-PGDH es poco o nada inhibidor de la prostaglandina sintasa (PGF sintasa).

30 En efecto, el solicitante ha descubierto ahora que la PGF sintasa se expresa igualmente en la papila dérmica. El mantenimiento de una cantidad eficaz de prostaglandinas en el sitio de acción resulta, pues, de un equilibrio biológico complejo entre la síntesis y la degradación de estas moléculas. El aporte exógeno de compuestos que inhiben el catabolismo será, pues, menos eficaz si esta actividad se combina con una inhibición de la síntesis.

35 En lo que sigue del texto, y salvo mención en contrario, el empleo del término compuesto de fórmula (I) debe ser comprendido como que significa tanto el compuesto de fórmula (I) en forma no iónica como en forma de sal.

40 Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad inhibidora de la 15-PGDH que es superior a la actividad de inhibición de la PGF sintasa. En particular, la razón entre las actividades inhibidoras respectivamente de la PGF sintasa y de la 15-PGDH para una concentración dada, determinadas especialmente por las concentraciones inhibidoras del 50% de la actividad enzimática respectivamente de la PGF sintasa, CI_{50fs} , y de la 15-PGDH, CI_{50dh} , es al menos superior a 1 y especialmente de al menos 3:1, ventajosamente superior o igual a 5:1. Los compuestos preferidos de la invención presentan una razón CI_{50fs}/CI_{50dh} superior o igual a 10:1 y en particular superior o igual a 15.

45 “Al menos un” según la invención significa uno o varios (2, 3 o más). En particular, la composición puede contener uno o varios compuestos de fórmula (I). Este o estos compuestos pueden ser isómeros cis o trans o Z o E o una mezcla de isómeros cis/trans o Z/E. En particular, el anillo aromático puede estar en posición cis o trans o Z o E y mejor en posición Z con respecto al anillo de pirazol. Este o estos compuestos pueden también estar en forma tautomérica. Pueden ser igualmente enantiómeros y/o diastereoisómeros o una mezcla de estos isómeros, en particular una mezcla racémica.

50 Según la invención, los anillos empleados para R_1 a R_{10} , R'_7 , R''_7 , R'''_7 , R'_8 , R'_9 , R'_{10} , R''_{10} y R'''_{10} llevan de 4 a 7 átomos y mejor de 5 a 6 átomos. Pueden ser saturados o insaturados y llevar eventualmente uno o varios heteroátomos tales como S, N u O o sus asociaciones. Pueden estar solos o unidos a otro anillo, que puede ser idéntico o diferente. Como anillos carbonados saturados utilizables, se pueden citar el radical ciclopentilo o ciclohexilo. Como heterociclo, se pueden citar los anillos de piridina, piperidina, morfolina, pirrol, furano y tiazol. Como anillos carbonados insaturados, se pueden citar el radical fenilo o naftilo. Además, estos anillos pueden estar substituidos por un substituyente que tenga la definición indicada anteriormente para A_1 . Ventajosamente, cuando R_6 lleva uno o varios heteroátomos, la unión con el nitrógeno del anillo pirazólico se hace en forma de una unión N-C.

60 Según un modo de realización de la invención, el o los substituyentes portados por los radicales alquilo o arilo, a saber A_1 a A_5 , son los átomos de halógeno y especialmente los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor, preferiblemente los átomos de cloro, o los radicales alquilo C_1 - C_{20} , lineales o ramificados, o también los radicales alquilo perfluorados. Como ejemplo de radicales alquilo perfluorados utilizables, se puede citar CF_3 .

Por “radical alquilo”, se entiende en el sentido de la invención un radical hidrocarbonado que puede ser lineal o ramificado y saturado o insaturado. Preferiblemente, el radical alquilo lleva de 1 a 10 átomos de carbono.

ES 2 287 542 T3

Como ejemplo de radical alquilo utilizable según la invención, se pueden citar metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, etileno y propileno.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) (o su(s) sal(es)) están en forma aislada, es decir, no polimérica. Además, R_1 y R_2 pueden estar situados en cualquier posición del anillo fenílico y en particular en posición orto de la ramificación de la parte pirazólica.

Preferiblemente, uno al menos de los R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, OR_7 , CF_3 , un átomo de halógeno y especialmente un átomo de cloro, representando R_7 un radical alquilo C_1 - C_{10} y por ejemplo metilo. En particular, R_1 y/o R_2 representan un átomo de halógeno y especialmente de cloro.

Ventajosamente, R_3 representa CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$ o COR_8 y por ejemplo CN .

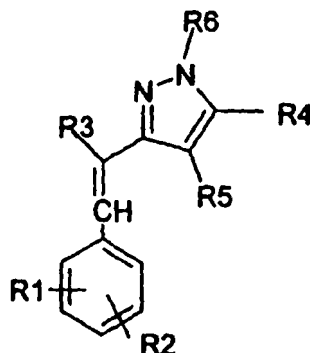
Según un modo de realización de la invención, R_4 , R_5 y R_6 representan independientemente los unos de los otros un radical alquilo C_1 - C_{10} eventualmente sustituido por OR_{10} , como $CH_2CH_2OR_{10}$, NH_2 , H , CN o un anillo hidrocarbonado saturado o no, como un anillo de fenilo, representando R_{10} por ejemplo H . Ventajosamente, R_6 representa $CH_2CH_2OR_{10}$ y en particular CH_2CH_2OH o el radical fenilo. Preferiblemente, R_4 representa NH_2 o H . Según un modo ventajoso, R_5 representa CN o H .

Por sales del compuesto de fórmula (I), se entienden según la invención las sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto de fórmula (I).

Como sales inorgánicas utilizables según la invención, se pueden citar las sales de sodio o de potasio, así como las sales de zinc (Zn^{2+}), de calcio (Ca^{2+}), de cobre (Cu^{2+}), de hierro (Fe^{2+}), de estroncio (Sr^{2+}), de magnesio (Mg^{2+}), de amonio y de manganeso (Mn^{2+}); los hidróxidos, los carbonatos, los haluros (cloruros), los sulfatos, los nitratos y los fosfatos.

Las sales orgánicas utilizables según la invención son, por ejemplo, las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N' -tetrakis(2-hidroxiopropil)etilendiamina y tris-hidroxi metilaminometano.

Según un modo particular de realización de la invención, los compuestos pirazólicos a los cuales se aplica la invención presentan la fórmula (II) o una de sus sales:



donde:

- R_1 , R_2 , R_4 y R_5 representan independientemente H , un halógeno, OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , un radical alquilo saturado o no C_1 - C_{10} o un anillo saturado o no, separado o unido a otro anillo, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo además los radicales alquilo y los anillos estar sustituidos por al menos un sustituyente A_1 , representando R_7 y R'_7 independientemente H , un radical alquilo C_1 - C_{10} o un anillo aislado o unido a otro anillo;

- R_3 representa CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$ o COR_8 , representando R_8 y R'_8 independientemente H , un radical alquilo C_1 - C_{10} o un anillo aislado o unido a otro anillo y que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, siendo dichos anillos saturados o no y estando eventualmente sustituidos por al menos un sustituyente A_1 ;

- R_6 representa hidrógeno, $COOR_9$, COR_9 , un radical alquilo C_1 - C_{10} saturado o no o un anillo saturado o no, separado o unido a otro anillo, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo los radicales alquilo y los anillos, además, estar sustituidos por al menos un sustituyente A_1 , representando R_9 y R'_9 independientemente H , un radical alquilo C_1 - C_{20} o un anillo aislado o unido a otro anillo;

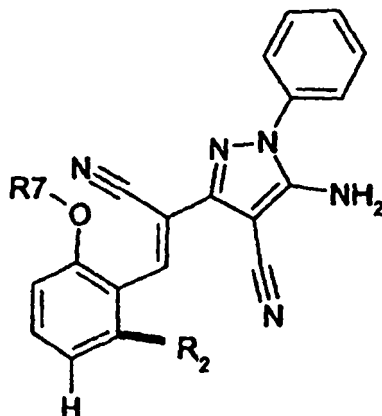
- teniendo los anillos de 5 a 6 átomos;

- siendo los heteroátomos O , N , S o su asociación.

ES 2 287 542 T3

Ventajosamente, el compuesto de fórmula (I) o (II) está en forma Z.

Según otro modo de realización de la invención, los compuestos pirazólicos presentan la fórmula (III) siguiente o una de sus sales:



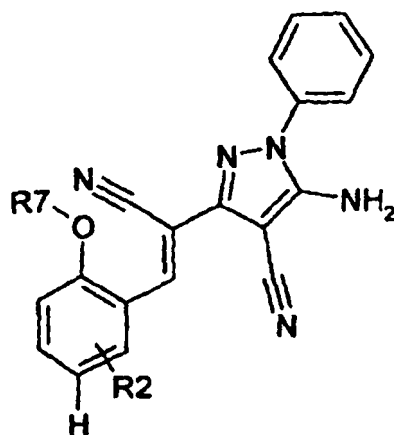
R₇ representa

- 25 a) un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o no, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₁; o
- 30 b) un anillo C¹ de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo y/o que está eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₁ y/o eventualmente unido a al menos un anillo C² de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo;

R₂ representa

- 35 • OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R''₇, un radical alquilo saturado o no C₁-C₁₀, o un anillo C³ saturado o no, separado o unido a otro anillo C⁴, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo además los radicales alquilo y los anillos estar sustituidos por al menos un sustituyente A₁ donde R₇ y R'₇, idénticos o diferentes, representan:
- 40 • un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o no;
- un anillo aromático C₆ que incluye eventualmente al menos un heteroátomo, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₂; y

45 donde los heteroátomos son seleccionados entre N, O, S y su asociación.



R₇ representa

- 65 a) un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o no, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₁; o

ES 2 287 542 T3

b) un anillo C¹ de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo y/o que está eventualmente substituido por al menos un substituyente A₁ y/o eventualmente unido a al menos un anillo C² de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo;

5 R₂ representa

- OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R''₇, un radical alquilo saturado o no C₁-C₁₀, o un anillo C³ saturado o no, separado o unido a otro anillo C⁴, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo además los radicales alquilo y los anillos estar substituidos por al menos un substituyente A₁ donde R₇ y R'₇, idénticos o diferentes, representan:
- un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o no;
- un anillo aromático C₅ que incluye eventualmente al menos un heteroátomo, eventualmente substituido por al menos un substituyente A₂; y

donde los heteroátomos son seleccionados entre N, O, S y su asociación.

20 La composición de la invención puede ser de uso cosmético o farmacéutico. Preferiblemente, la composición de la invención es de uso cosmético. También, la composición debe contener un medio fisiológicamente aceptable no tóxico y susceptible de ser aplicado sobre la piel, incluyendo en ella el cuero cabelludo y los párpados, y sobre las fibras queratínicas de los seres humanos. Por "cosmética", se entiende en el sentido de la invención una composición de aspecto, de olor y de tacto agradables.

25 Se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales en una composición que debe ser ingerida, inyectada o aplicada sobre la piel o sobre las fibras queratínicas (sobre cualquier zona cutánea o de las fibras que se han de tratar).

30 Según la invención, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales pueden ser utilizados por vía oral en una cantidad de 0,1 a 300 mg al día, por ejemplo de 5 a 10 mg/día.

Una composición preferida de la invención es una composición de uso cosmético y en particular de aplicación tópica sobre la piel y las fibras queratínicas, y más especialmente sobre el cuero cabelludo, el cabello y las pestañas.

35 Esta composición puede presentarse en todas las formas galénicas conocidas adaptadas al modo de utilización.

40 Para una aplicación tópica sobre la piel, la composición puede tener la forma de una solución o suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica o de una suspensión oleosa, de una emulsión de consistencia más o menos fluida y especialmente líquida o semilíquida, obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag) o a la inversa (Ag/Ac), de una emulsión sólida (Ac/Ag) o (Ag/Ac), de un gel acuoso, hidroalcohólico u oleoso más o menos fluido o sólido, de un polvo libre o compactado para utilizar tal cual o para incorporar a un medio fisiológicamente aceptable, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Puede así presentarse en forma de una loción, suero, leche, crema Ac/Ag o Ag/Ac, de unguento, pomada, bálsamo, parche o tampón embebido.

45 Se puede contemplar también una composición en forma de espuma o también en forma de spray o de aerosol que contiene entonces un agente propulsor bajo presión.

50 En particular, la composición para aplicación sobre el cuero cabelludo o el cabello puede presentarse en forma de una loción de cuidado capilar, por ejemplo de aplicación diaria o bisemanal, de un champú o de un post-champú capilar, en particular de aplicación bisemanal o semanal, de un jabón líquido o sólido de limpieza del cuero cabelludo, de aplicación diaria, de un producto para dar forma al peinado (laca, producto para marcado, gel de peinado), de una máscara de tratamiento o de una crema o de un gel espumante de limpieza del cabello. Puede también presentarse en forma de tinción o de máscara capilar para aplicar con pincel o con peine.

55 Además, para una aplicación tópica sobre las pestañas y los pelos, la composición a la cual se aplica la invención puede presentarse en forma de una máscara, pigmentada o no, para aplicar con pincel sobre las pestañas o también sobre los pelos de la barba o del bigote.

60 Para una composición de uso por inyección, la composición puede presentarse en forma de loción acuosa o de suspensión oleosa. Para uso por vía oral, la composición puede presentarse en forma de cápsulas, de granulados, de jarabes bebibles o de comprimidos.

65 Según un modo de realización particular, la composición según la invención se presenta en forma de crema o de loción capilar, de champú o de post-champú capilar o para pestañas.

ES 2 287 542 T3

Las cantidades de los diferentes constituyentes de la composición según la invención son las generalmente utilizadas en los campos considerados. Además, estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

5 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 2% al 80% en peso y preferiblemente del 5% al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Se ajusta la fase acuosa en función del contenido en fase grasa y en compuesto(s) (I), así como del de los eventuales ingredientes adicionales, para obtener un 100% en peso. En la práctica, la fase acuosa representa de un 5 a un 99,9% del peso total de la composición.

10 La fase grasa puede contener compuestos grasos u oleosos, líquidos a temperatura ambiente (25°C) y presión atmosférica (760 mm de Hg), generalmente llamados aceites. Estos aceites pueden ser compatibles o no entre sí y formar una fase grasa líquida macroscópicamente homogénea o un sistema bi- o trifásico.

15 La fase grasa puede contener, además de los aceites, ceras, gomas, polímeros lipófilos y productos "pastosos" o viscosos que contienen partes sólidas y partes líquidas.

La fase acuosa contiene agua y eventualmente un ingrediente miscible en cualquier proporción en agua, como los alcoholes inferiores C₁ a C₈, tales como el etanol y el isopropanol, y los polioles, como el propilenglicol, el glicerol y el sorbitol, o también la acetona o el éter.

20 Los emulsores y coemulsores utilizados para la obtención de una composición en forma de emulsión son los generalmente utilizados en los campos cosmético y farmacéutico. Su naturaleza es además función del sentido de la emulsión. En la práctica, el emulsor y eventualmente el coemulsor están presentes en la composición en una proporción que va del 0,1% al 30% en peso, preferiblemente del 0,5 al 20% en peso y mejor del 1 al 8%. La emulsión puede además contener vesículas lipídicas y especialmente liposomas.

25 Cuando la composición está en forma de una solución o de un gel oleoso, la fase grasa puede representar más de un 90% del peso total de la composición.

30 Ventajosamente para una aplicación capilar, la composición es una solución o suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica y mejor una solución o suspensión de agua/etanol. La fracción alcohólica puede representar de un 5 a un 99,9% y especialmente de un 8 a un 80%.

35 Para una aplicación de máscara, la composición es una dispersión de cera-en-agua o de cera-en-aceite, un aceite gelificado o un gel acuoso, pigmentado o no.

40 La composición de la invención puede incluir además otros ingredientes habitualmente utilizados en los campos en cuestión, seleccionados entre los solventes, los espesantes o gelificantes de fase acuosa o de fase oleosa, las materias colorantes solubles en el medio de la composición, las partículas sólidas del tipo cargas o pigmentos, los antioxidantes, los conservantes, los perfumes, los electrolitos, los neutralizantes, los polímeros filmógenos, los agentes bloqueantes de U.V. como los filtros solares, los principios activos cosméticos y farmacéuticos con acción beneficiosa para la piel o las fibras queratínicas distintos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas. Estos aditivos pueden estar presentes en la composición según las cantidades generalmente utilizadas en el campo cosmético y dermatológico y especialmente a razón de un 0,01 a un 50% del peso total de la composición y mejor de un 0,1 a un 20% y por ejemplo de un 0,1 a un 10%.

45 Bien entendido, el experto en la técnica velará por seleccionar los eventuales aditivos complementarios y/o su cantidad de tal forma que las propiedades ventajosas de la composición según la invención, a saber, la inhibición de la 15-PGDH especialmente o el aumento de la densidad de las fibras queratínicas (capilares o pestañas), no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la asociación contemplada.

50 Como solventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores C₂ a C₈, como el etanol y el isopropanol, el propilenglicol y ciertos aceites cosméticos ligeros, como los alcanos C₆ a C₁₆.

55 Como aceites utilizables en la invención, se pueden citar los aceites de origen mineral (aceite de vaselina, isoparafina hidrogenada), los aceites de origen vegetal (fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol o de albaricoque y alcohol o ácido graso), los aceites de origen animal (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (éster de ácido graso, aceite de Purcellin), los aceites siliconados (polidimetilsiloxano lineal o cíclico, feniltrimeticona) y los aceites fluorados (perfluoropolíéters). Como ceras, se pueden citar las ceras siliconadas y las ceras de arroz, de candelilla, de abeja, de carnauba o de parafina y de polietileno.

60 Como emulsores utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato o laurato de glicerol, los estearatos u oleatos de sorbitol, los alquildimeticona copolioles (con alquilo ≥ 8) y sus mezclas para una emulsión Ag/Ac. Se pueden utilizar también el monoestearato o monolaurato de polietilenglicol, el estearato u oleato de sorbitol polioxi-etileno, los dimeticona copolioles y sus mezclas para una emulsión Ac/Ag.

65 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar

las arcillas modificadas como las Bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio, la sílice tratada hidrofóbica, la etilcelulosa y sus mezclas.

La composición puede contener además un principio activo cosmético o farmacéutico distinto de los compuestos de fórmula (I), que puede ser hidrófilo y seleccionado entre las proteínas, los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales (los de Iridáceas o de soja) y los hidroxiácidos (ácidos de frutos o ácido salicílico), o lipófilo y seleccionado entre el retinol (vitamina A) y sus derivados, especialmente éster (palmitato de retinol), el tocoferol (vitamina E) y sus derivados (acetato de tocoferol), los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, los derivados del ácido salicílico, como el 5-n-octanoilsalicílico, los ésteres de los hidroxiácidos, los fosfolípidos como la lecitina y sus mezclas.

Según un modo particular de realización de la invención, se puede asociar al compuesto de fórmula (I) o una de sus sales al menos un compuesto activo adicional que favorezca el rebrote y/o limite la caída de las fibras queratínicas (cabellos, pestañas). Estos compuestos adicionales son especialmente seleccionados entre los inhibidores de la lipoxigenasa, tales como los descritos en EP 0.648.488, los inhibidores de bradikina descritos especialmente en EP 0.845.700, las prostaglandinas y sus derivados, especialmente los descritos en WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091 y JP 96-134242, los agonistas o antagonistas de los receptores de las prostaglandinas, los análogos no prostanoicos de prostaglandinas tales como los descritos en EP 1.175.891 y EP 1.175.890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 o WO 01/72268 y sus mezclas.

Como otros compuestos activos adicionales que favorecen el rebrote de las fibras queratínicas (especialmente del cabello) y/o limitan su caída, que pueden estar presentes en la composición según la invención, se pueden citar los vasodilatadores, los antiandrógenos, las ciclosporinas y sus análogos, los antimicrobianos y antifúngicos, los antiinflamatorios, los retinoides y sus mezclas.

Los vasodilatadores utilizables son especialmente los agonistas de los canales de potasio, incluyendo el minoxidil, así como los compuestos descritos en las patentes US 3.382.247, 5.756.092, 5.772.990, 5.760.043, 5.466.694, 5.438.058, 4.973.474, el cromakalim, el nicorandil y el diazóxido, solos o en asociación.

Los antiandrógenos utilizables incluyen especialmente los inhibidores esteroideos y no esteroideos de la 5 α -reductasa, como la finasterida y los compuestos descritos en US 5.516.779, el acetato de ciprosterona, el ácido azelaico, sus sales y sus derivados y los compuestos descritos en US 5.480.913, la flutamida, la oxendolona, la espirolactona, el dietilestilbestrol y los compuestos descritos en las patentes US 5.411.981, 5.565.467 y 4.910.226.

Los compuestos antimicrobianos o antifúngicos pueden ser seleccionados entre los derivados del selenio, el octopirox, el ketoconazol, el triclocarbán, el triclosán, la piritiona de zinc, el itraconazol, el ácido asiático, el hinokitilol, la mipirocina, las tetraciclinas, especialmente la eritromicina y los compuestos descritos en EP 0.680.745, el clorhidrato de clinicina, el peróxido de benzoílo o de bencilo, la minociclina y los compuestos pertenecientes a la clase de los imidazoles, tales como el econazol, el ketoconazol o el miconazol o sus sales, y los ésteres de ácido nicotínico, entre ellos especialmente el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilo C₁-C₆, como los nicotinatos de metilo o de hexilo.

Los antiinflamatorios pueden ser seleccionados entre los antiinflamatorios esteroideos, como los glucocorticoides y los corticosteroides (por ejemplo: la hidrocortisona), y los antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido glicirretínico y el α -bisabolol, la bencidamina, el ácido salicílico y los compuestos descritos en EP 0.770.399, WO 94/06434 y FR 2.268.523.

Los retinoides pueden ser seleccionados entre la isotretinoína, la acitretina y el tazaroteno.

Como otros compuestos activos para favorecer el rebrote y/o limitar la caída de las fibras queratínicas (cabellos especialmente) utilizables en asociaciones con el compuesto de fórmula (I), se pueden citar el aminexil, la 6-O-[(9Z,12Z)octadeca-9,12-dienoil]hexopiranososa, el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, el fenol, el estradiol, el maleato de clorfeniramina, los derivados de clorofilina, el colesterol, la cisteína, la metionina, el mentol, el aceite de menta picante, el pantotenato de calcio, el pantenol, el resorcinol, los activadores de la proteína kinasa C, los inhibidores de la glicosidasa, los inhibidores de la glicosaminoglicanasa, los ésteres de ácido piroglutámico, los ácidos hexosacarídicos o acilhexosacarídicos, los etilenos aril-substituidos, los aminoácidos N-acilados, los flavonoides, los derivados y análogos de ascomicina, los antagonistas de histamina, las saponinas, los inhibidores de la proteoglicanasa, los agonistas y antagonistas de estrógenos, las pseudoterinas, las citokinas y los promotores de factores de crecimiento, los inhibidores de IL-1 o de IL-6, los promotores de IL-10, los inhibidores del TNF, las benzofenonas, la hidantoína, el ácido retinoico, las vitaminas como la vitamina D, los análogos de la vitamina B12 y el pantotenol, los agentes antipruriginosos como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina, los antiparasitarios, en particular el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoides, los agentes antagonistas del calcio, como la cinarizina, el diltiazem, la nimodipina, el verapamilo y la nifedipina, las hormonas, tales como el estriol o sus análogos, la tiroxina y sus sales, la progesterona, los triterpenos como el ácido ursólico y los compuestos descritos en US 5.529.769, US 5.468.888 y US 5.631.282, los agonistas del receptor FP (receptor de prostaglandinas del tipo F) tales como el latonoprost, el bimatoprost, el travoprost y la unoprostone y sus mezclas.

ES 2 287 542 T3

Ventajosamente, la composición según la invención contendrá al menos un inhibidor de la 15-PGDH tal como se ha definido antes y al menos una prostaglandina o un derivado de prostaglandina, como, por ejemplo, las prostaglandinas de la serie 2, entre ellas especialmente la PGF2- α y la PGE-2, en forma salina o de éster (por ejemplo, los ésteres isopropílicos), sus derivados, como la 16,16-dimetil-PGE2, la 17-fenil-PGE2, la 16,16-dimetil-PGF2- α y la 17-fenil-PGF2- α , las prostaglandinas de la serie 1, como la 11-desoxiprostaglandina E1 y la 1-desoxiprostaglandina E1 en forma de sal o de éster y sus análogos, especialmente el latanoprost, el travoprost, el bimatoprost, el fluprostenol, el cloprostenol, el viprostol, el butaprost, el misoprostol y la unoprostona, sus sales o sus ésteres.

Preferiblemente, la composición contiene al menos un agonista no prostanico de los receptores EP2 y/o EP4, especialmente tal como se describe en EP 1.175.892.

También se puede contemplar que la composición que contiene al menos el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales esté en forma liposomizada, tal como se describe especialmente en el documento WO 94/22468. Así, el compuesto encapsulado en los liposomas puede ser administrado selectivamente a nivel del folículo piloso.

La composición según la invención puede ser aplicada sobre las zonas alopécicas del cuero cabelludo y de los cabellos de un individuo, y eventualmente se la puede dejar en contacto durante varias horas y eventualmente aclararla.

Se puede, por ejemplo, aplicar la composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales por la noche, mantener ésta en contacto durante toda la noche y efectuar eventualmente un lavado con champú por la mañana. Estas aplicaciones pueden ser renovadas cotidianamente durante uno o varios meses según los individuos.

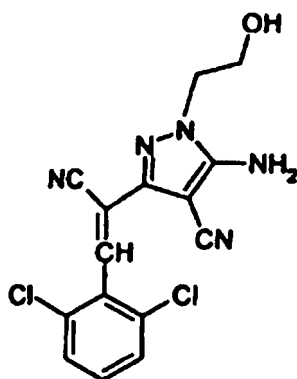
Ventajosamente, en el procedimiento según la invención, se aplican sobre las zonas que se han de tratar del cuero cabelludo entre 5 y 500 μ l de una solución o composición tal como se ha definido anteriormente, que contiene de un 0,001% a un 5% de inhibidor de la 15-PGDH.

Ejemplos

Se van a dar ahora a título ilustrativo ejemplos de realización de la invención que no sabrían limitar en modo alguno su alcance.

Como ejemplos de compuestos pirazólicos de fórmula (I) utilizables en la invención, se pueden citar los compuestos siguientes:

Compuesto 1



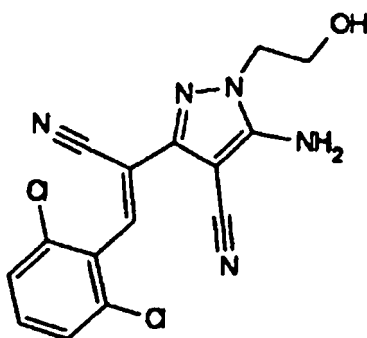
y más especialmente el compuesto 1a (anillo en posición z de la doble unión).

Compuesto 1a

5

10

15



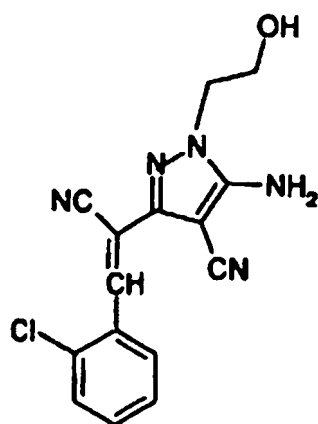
20

Compuesto 2

25

30

35



40

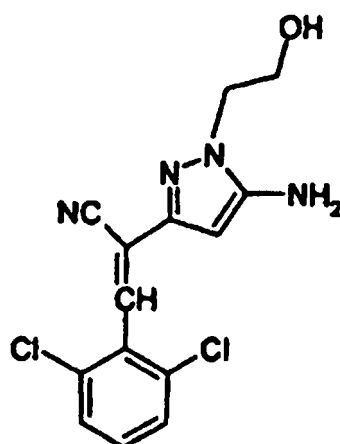
Compuesto 3

45

50

55

60



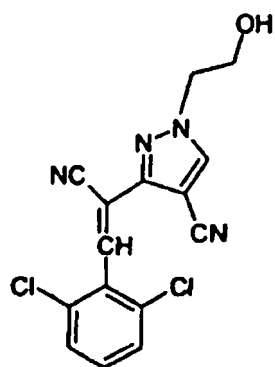
65

Compuesto 4

5

10

15

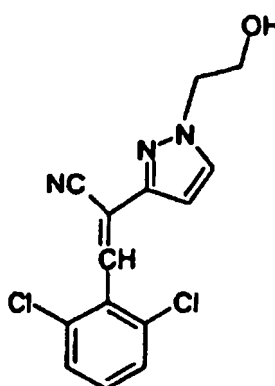


Compuesto 5

20

25

30



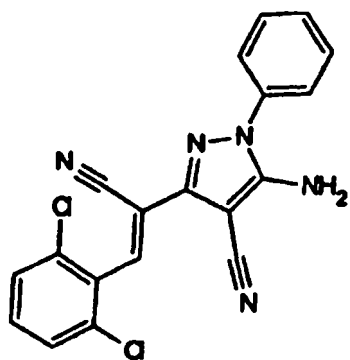
Compuesto 6

35

40

45

50

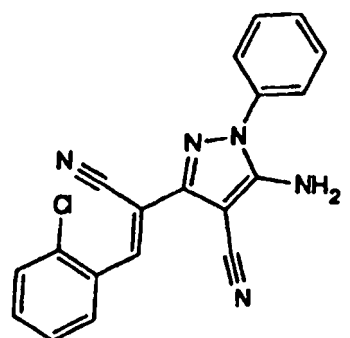


Compuesto 7

55

60

65

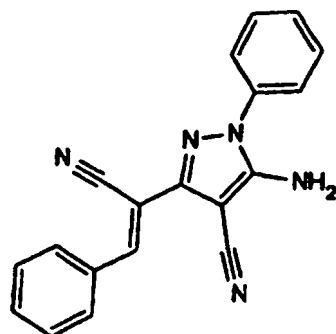


Compuesto 8

5

10

15

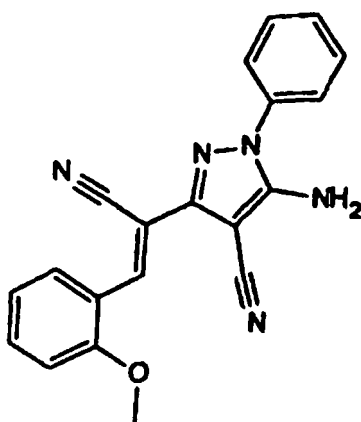


Compuesto 9

20

25

30

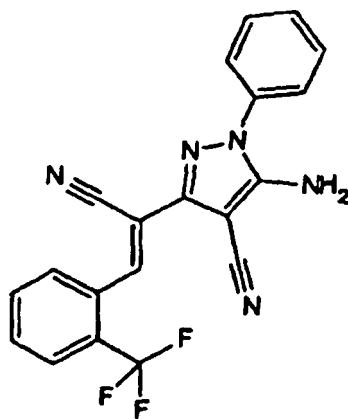


Compuesto 10

40

45

50



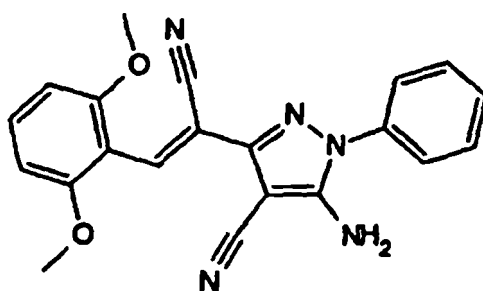
Como compuesto pirazólico nuevo de fórmula (I) y (III), se puede citar el compuesto 11.

55

Compuesto 11

60

65



ES 2 287 542 T3

Ejemplo 1

Modo operativo de la síntesis del 5-amino-3-[1-ciano-2-(2,6-dimetoxifenil)vinil]-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (Compuesto 11)

5 En un matraz bajo atmósfera de argón coronado por un aparato de Dean Stark, se suspende 1 g (4,48 mmol) de 5-amino-4-ciano-1-fenil-3-pirazolacetoneitrilo en 15 ml de tolueno. Se añaden a la mezcla 0,744 g (1 eq.) de 2,6-dimetoxibenzaldehído y 0,030 ml de piperidina. Se calienta el medio de reacción a reflujo durante una noche y se deja luego que vuelva a descender hasta la temperatura ambiente. Se forma un precipitado blanquecino y se filtra y lava
10 con tolueno. Se concentra el filtrado a sequedad y se recoge el residuo en etanol con agitación durante 15 minutos. Se filtra la suspensión y se concentra el filtrado a sequedad. Se reagrupa el residuo con el precipitado antes obtenido y se purifica sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/2). Se obtienen así 619 mg de producto con un rendimiento del 37%.

15 *Análisis*

Espectrometría de masas: (ESI +/- en CH₃OH/H₂O): 372 (MH)⁺, 394 (MNa)⁺, 743 (2MH)⁺, 765 (2MNa)⁺, 370 (M-H)⁻.

20 *Resonancia magnética nuclear:* ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,85 (s, 6H, OCH₃(13) y OCH₃(9)), 6,78 (d, 2H, H(10) y H(12)), 6,95 (s, 2H, NH₂(3)), 7,42 a 7,57 (m, 6H, H(2') a H(6') y H(11)), 7,86 (s, 1H, H(7)).

Análisis elemental

25 *Teoría:* C 67,91%; H 4,61%; N 18,86%; O 8,62%.

Análisis: C 67,30%; H 4,46%; N 18,88%; O 8,96%.

30 Ejemplo 2

Evidenciación de las propiedades inhibitoras específicas de la 15-PGDH de los compuestos de fórmula (I)

1°) Prueba sobre 15-PGDH

35 Se obtiene la enzima 15-PGDH como se describe en la solicitud FR 02/05067 depositada a nombre de L'Oréal, en suspensión en un medio adaptado a una concentración de 0,3 mg/ml, y se bloquea luego a -80°C. Para las necesidades de la prueba, se descongela esta suspensión y se guarda en hielo.

40 Se prepara además un tampón Tris 100 mM, pH = 7,4, que contiene 0,1 mM de ditioneitol (D5545, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier), 1,5 mM de β-NAD (N6522, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) y 50 μM de Prostaglandina E₂ (P4172, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

45 En la cubeta de un espectrofotómetro (Perkin-Elmer, Lambda 2) termostaticado a 37°C, cuya longitud de onda de medición está regulada a 340 nm, se introducen 0,965 ml de este tampón (previamente llevado a 37°C). Se introducen 0,035 ml de suspensión enzimática a 37°C en la cubeta concomitantemente al registro (correspondiente a un aumento de la densidad óptica a 340 nm). Se recoge la velocidad máxima de reacción.

50 Se comparan los valores de los ensayos (que contienen los compuestos (I)) con el valor control (sin compuesto (I)); los resultados indicados representan la concentración a la cual el compuesto (I) inhibe un 50% de la actividad enzimática de la 15-PGDH, indicada como CI_{50th}.

55 2°) Prueba sobre PGF sintasa

Se obtiene la enzima PGFS como se ha descrito en el documento FR-A-02/05067, a una concentración de 0,5 mg/ml, en suspensión en un medio apropiado, y se bloquea a -80°C. Para las necesidades de la prueba, se descongela esta suspensión y se guarda en hielo.

60 Además, se prepara en un frasco marrón (al abrigo de la luz) un tampón Tris 100 mM, pH = 6,5, que contiene 20 μM de 9,10-fenantrenoquinona* (P2896, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier) y 100 μM de β-NADPH (N1630, Sigma-Aldrich, L'isle D'Abeau Chesne, BP 701, 38297, Saint Quentin Fallavier).

65 * Se prepara una solución madre con un título de 1 mM en etanol absoluto, llevado a 40°C; se pone el frasco en una cubeta de ultrasonidos para facilitar la solubilización del producto.

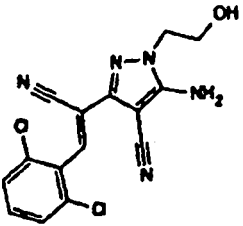
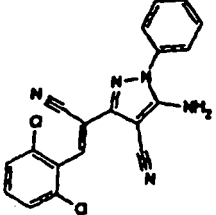
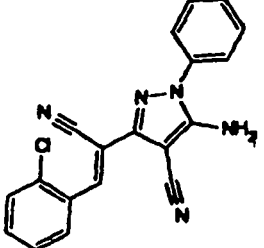
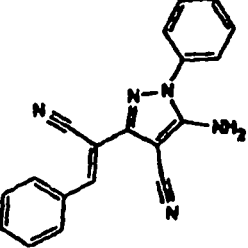
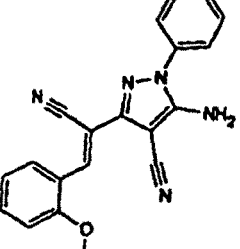
ES 2 287 542 T3

En la cubeta de un espectrofotómetro (Perkin-Elmer, Lambda 2) termostatzado a 37°C, cuya longitud de onda de medición está regulada a 340 nm, se introducen 0,950 ml de este tampón (previamente llevado a 37°C). Se introducen 0,05 ml de suspensión enzimática a 37°C en la cubeta concomitantemente al registro (correspondiente a un descenso de la densidad óptica a 340 nm). Se recoge la velocidad máxima de reacción.

5

Se comparan los valores de los ensayos (que contienen el compuesto (I)) con el valor control (sin compuesto (I)); los resultados indicados representan la concentración a la cual el compuesto (I) inhibe el 50% de la actividad enzimática de la PGFS, indicada como CI_{50fs} .

10

Compuesto	Estructura	Inhibición de la 15-PGDH CI_{50db} μ M	Inhibición de la PGF sintasa CI_{50fs} μ M	Selectividad
1a		3	> 50	> 16,6
6		0,8	> 50	> 62
7		3	> 50	> 16
8		50	> 75	> 1,5
9		5	> 50	> 10

65

ES 2 287 542 T3

Se ve por esta tabla que la razón CI_{50fs}/CI_{50dh} de los compuestos 1a, 6, 7, 8 y 9 es $> 1,5$. Los compuestos 1a, 6, 7, 8 y 9 y más especialmente 1a, 6, 7 y 9 tienen, pues, una actividad inhibidora selectiva frente a la 15-PGDH con respecto a la PGF sintasa.

5 Se obtienen las composiciones siguientes por las técnicas habituales corriente utilizadas en el campo cosmético o farmacéutico.

Ejemplo 3

10

Loción capilar

	- Compuesto 1a	0,80 g
	- Propilenglicol	10,00 g
15	- Alcohol isopropílico	csp 100,00 g

20 Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, de una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, masajeando ligeramente el cuero cabelludo para hacer penetrar el principio activo. Se seca entonces la cabellera al aire libre. Esta loción permite disminuir la caída del cabello y favorecer su rebrote.

Ejemplo 4

25 *Loción capilar*

	- Compuesto 2	1,00 g
	- Propilenglicol	30,00 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
30	- Agua	csp 100,00 g

35 Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, de una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, masajeando ligeramente el cuero cabelludo para hacer penetrar el principio activo. Se seca entonces la cabellera al aire libre.

Ejemplo 5

Loción capilar

40	- Compuesto 1a	1 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
	- HCl	csp (*)
45	- Agua	csp 100,00 g

(*) Cantidad suficiente para neutralizar la función amina llevada sobre el núcleo pirazólico.

50 Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, de una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, masajeando ligeramente el cuero cabelludo para hacer penetrar el principio activo.

55 Ejemplo 6

Loción capilar

60	- Compuesto 1a	0,10 g
	- Latanoprost	0,10 g
	- Propilenglicol	30,00 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
65	- Agua	csp 100,00 g

ES 2 287 542 T3

Ejemplo 7

Máscara de cera/agua

5	- Cera de abejas	6,00%
	- Cera de parafina	13,00%
	- Aceite de jojoba hidrogenado	2,00%
	- Polímero filmógeno hidrosoluble	3,00%
10	- Estearato de trietanolamina	8,00%
	- Compuesto 5	1,00%
	- Pigmento negro	5,00%
	- Conservante	cs
15	- Agua	csp 100,00 g

Se aplica esta máscara sobre las pestañas como una máscara clásica con un pincel de máscara.

20

25

30

35

40

45

50

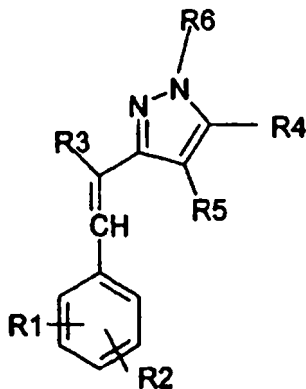
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética de al menos un compuesto estililpirazólico de fórmula (I) o una de sus sales:



donde:

- R_1 , R_2 , R_4 y R_5 , idénticos o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno, un halógeno, los grupos OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$ y $NR_7CSNR'_7R''_7$, los radicales alquilo, saturados o insaturados, lineales o ramificados, C_1 - C_{20} , los anillos de 4 a 7 átomos, saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos además estar substituidos por al menos un substituyente A_1 , representando R_7 , R'_7 , R''_7 y R'''_7 independientemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_2 ;

- R_3 es seleccionado entre CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 o $SO_2NR_8R'_8$, representando R_8 y R'_8 independientemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, aislado o unido a otro anillo y que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_3 ;

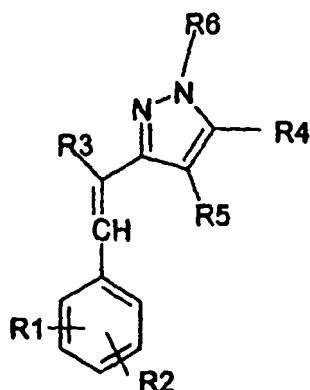
- R_6 es seleccionado entre hidrógeno, los grupos $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 o $SO_2NR_9R'_9$, los radicales alquilo C_1 - C_{20} lineales o ramificados, saturados o no, y los anillos de 4 a 7 átomos saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos, además, estar substituidos por al menos un substituyente A_4 , representando R_9 y R'_9 , idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_5 ;

- siendo A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 independientemente seleccionados entre los halógenos, los grupos OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$ o $NR_{10}CSR'_{10}$, representando R_{10} , R'_{10} , R''_{10} y R'''_{10} , idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no,

en una composición cosmética de cuidado y/o de maquillaje de las fibras queratínicas humanas, para inducir y/o estimular su crecimiento, frenar su caída y/o aumentar su densidad.

ES 2 287 542 T3

2. Utilización cosmética de al menos un compuesto estililpirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales:



donde:

- R_1 , R_2 , R_4 y R_5 , idénticos o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno, un halógeno, los grupos OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$ y $NR_7CSNR'_7R''_7$, los radicales alquilo, saturados o insaturados, lineales o ramificados, C_1 - C_{20} , los anillos de 4 a 7 átomos, saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos además estar substituidos por al menos un substituyente A_1 , representando R_7 , R'_7 , R''_7 y R'''_7 independientemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_2 ;

- R_3 es seleccionado entre CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 o $SO_2NR_8R'_8$, representando R_8 y R'_8 independientemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, aislado o unido a otro anillo y que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_3 ;

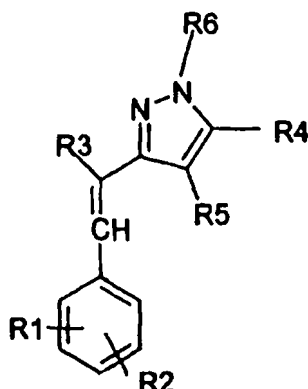
- R_6 es seleccionado entre hidrógeno, los grupos $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 o $SO_2NR_9R'_9$, los radicales alquilo C_1 - C_{20} lineales o ramificados, saturados o no, y los anillos de 4 a 7 átomos saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos, además, estar substituidos por al menos un substituyente A_4 , representando R_9 y R'_9 , idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_5 ;

- siendo A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 independientemente seleccionados entre los halógenos, los grupos OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$ o $NR_{10}CSR'_{10}$, representando R_{10} , R'_{10} , R''_{10} y R'''_{10} , idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no,

como inhibidor de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa especialmente humana.

3. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por el hecho de que las fibras queratínicas son los cabellos, las cejas, las pestañas, los pelos de la barba y del bigote y el vello púbico.

4. Utilización de al menos un compuesto estirilpirazólico o de una de sus sales:



donde:

- R_1 , R_2 , R_4 y R_5 , idénticos o diferentes, son seleccionados entre hidrógeno, un halógeno, los grupos OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN , $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$ y $NR_7CSNR'_7R''_7$, los radicales alquilo, saturados o insaturados, lineales o ramificados, C_1 - C_{20} , los anillos de 4 a 7 átomos, saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos además estar substituidos por al menos un substituyente A_1 , representando R_7 , R'_7 , R''_7 y R'''_7 independientemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_2 ;

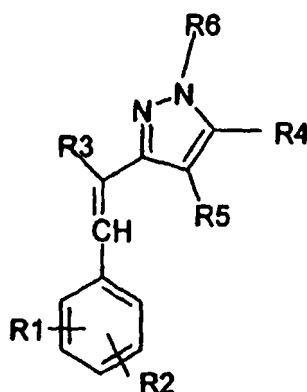
- R_3 es seleccionado entre CN , $COOR_8$, $CONR_8R'_8$, COR_8 , SO_2R_8 o $SO_2NR_8R'_8$, representando R_8 y R'_8 independientemente hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, aislado o unido a otro anillo y que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_3 ;

- R_6 es seleccionado entre hidrógeno, los grupos $COOR_9$, COR_9 , CSR_9 , $COSR_9$, $CONR_9R'_9$, SO_2R_9 o $SO_2NR_9R'_9$, los radicales alquilo C_1 - C_{20} lineales o ramificados, saturados o no, y los anillos de 4 a 7 átomos saturados o insaturados, que contienen eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo estos anillos estar separados o unidos, pudiendo los radicales alquilo y los anillos, además, estar substituidos por al menos un substituyente A_4 , representando R_9 y R'_9 , idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no y eventualmente substituidos por al menos un substituyente A_5 ;

- siendo A_1 , A_2 , A_3 , A_4 y A_5 independientemente seleccionados entre los halógenos, los grupos OR_{10} , SR_{10} , $NR_{10}R'_{10}$, $COOR_{10}$, CH_2COOR_{10} , $CONR_{10}R'_{10}$, CF_3 , CN , $NR_{10}COR'_{10}$, SO_2R_{10} , $SO_2NR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}SO_2R'_{10}$, COR_{10} , CSR_{10} , $OCOR_{10}$, $COSR_{10}$, $SCOR_{10}$, $CSNR_{10}R'_{10}$, $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$, $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$, $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$ o $NR_{10}CSR'_{10}$, representando R_{10} , R'_{10} , R''_{10} y R'''_{10} , idénticos o diferentes, hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_{20} lineal o ramificado o un anillo de 4 a 7 átomos, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo aislado o unido a otro anillo, estando el radical alquilo o dichos anillos saturados o no,

para la preparación de una composición capilar para el ser humano, destinada a tratar la alopecia androgénica y/o a tratar la alopecia natural.

5. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por presentar el compuesto estirilpirazólico la fórmula (II) siguiente o una de sus sales:



donde:

- R₁, R₂, R₄ y R₅ representan independientemente H, un halógeno, OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, un radical alquilo saturado o no C₁-C₁₀ o un anillo saturado o no, separado o unido a otro anillo, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo además los radicales alquilo y los anillos estar sustituidos por al menos un sustituyente A₁, representando R₇ y R'₇ independientemente H, un radical alquilo C₁-C₁₀ o un anillo aislado o unido a otro anillo;

- R₃ representa CN, COOR₈, CONR₈R'₈ o COR₈, representando R₈ y R'₈ independientemente H, un radical alquilo C₁-C₁₀ o un anillo aislado o unido a otro anillo y que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, siendo dichos anillos saturados o no y estando eventualmente sustituidos por al menos un sustituyente A₁;

- R₆ representa hidrógeno, COOR₉, COR₉, un radical alquilo C₁-C₁₀ saturado o no o un anillo saturado o no, separado o unido a otro anillo, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo los radicales alquilo y los anillos, además, estar sustituidos por al menos un sustituyente A₁, representando R₉ y R'₉ independientemente H, un radical alquilo C₁-C₂₀ o un anillo aislado o unido a otro anillo;

- teniendo los anillos de 5 a 6 átomos;

- siendo los heteroátomos O, N, S o su asociación.

6. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por representar al menos uno de R₁ y R₂ un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OR₇ o CF₃.

7. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por estar situados R₁ y R₂ sobre el anillo de fenilo, en posición orto de la ramificación de la parte pirazólica.

8. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por representar R₁ y/o R₂ un átomo de halógeno y especialmente un átomo de cloro.

9. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por representar R₃ CN.

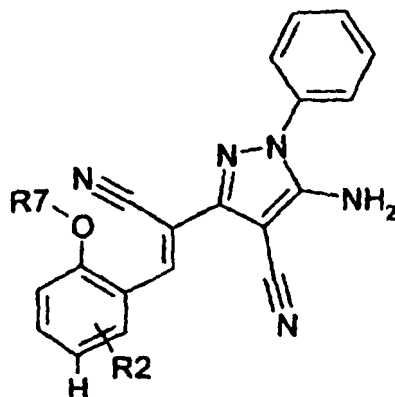
10. Utilización según la reivindicación anterior, **caracterizada** por representar R₄, R₅ y R₆ independientemente los unos de los otros NH₂, H, CN, un radical alquilo C₁-C₁₀ eventualmente sustituido por OR₁₀ o un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 átomos, saturado o no.

11. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por representar R₆ CH₂CH₂OH o un radical fenilo.

12. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por representar R₄ NH₂ o H.

13. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por representar R₅ CN o H.

14. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por presentar el compuesto estilrilpírazólico la fórmula (III) siguiente o una de sus sales:



5

10

15

20 R₇ representa

- a) un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o no, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₁; o
- 25 b) un anillo C¹ de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo y/o que está eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₁ y/o eventualmente unido a al menos un anillo C² de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo;

R₂ representa

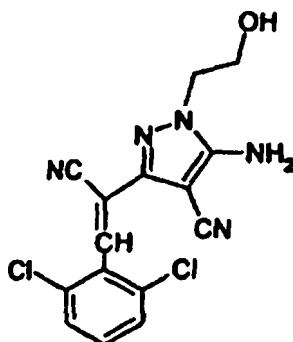
- 30 • OR₇, SR₇, NR₇R'₇, COOR₇, CONR₇R'₇, CF₃, CN, NR₇COR'₇, SO₂R₇, SO₂NR₇R'₇, NR₇SO₂R'₇, COR₇, CSR₇, OCOR₇, COSR₇, SCOR₇, CSNR₇R'₇, NR₇CONR'₇R''₇, NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇, NR₇CSR'₇, NR₇CSNR'₇R''₇, un radical alquilo saturado o no C₁-C₁₀, o un anillo C³ saturado o no, separado o unido a otro anillo C⁴, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo además los radicales alquilo y los anillos estar sustituidos por al menos un sustituyente A₁ donde R₇ y R'₇, idénticos o diferentes, representan:
- 35 • un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, saturado o no;
- un anillo aromático C₅ que incluye eventualmente al menos un heteroátomo, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A₂; y
- 40

donde los heteroátomos son seleccionados entre N, O, S y su asociación.

15. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por ser la sal del compuesto de fórmula (I) una sal seleccionada entre las sales de sodio y de potasio, las sales de zinc (Zn²⁺), de calcio (Ca²⁺), de cobre (Cu²⁺), de hierro (Fe²⁺), de estroncio (Sr²⁺), de magnesio (Mg²⁺), de amonio y de manganeso (Mn²⁺), las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxipropil)etilendiamina y trishidroximetilaminometano, los hidróxidos, los carbonatos, los sulfatos, los fosfatos, los haluros y los nitratos.

16. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por seleccionar el compuesto de fórmula (I) entre:

Compuesto 1



55

60

65

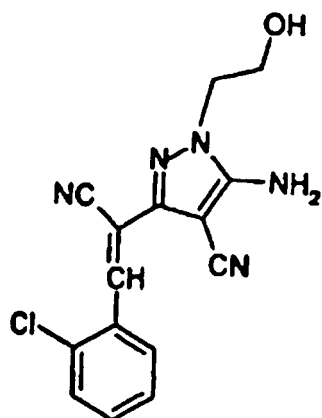
Compuesto 2

5

10

15

20



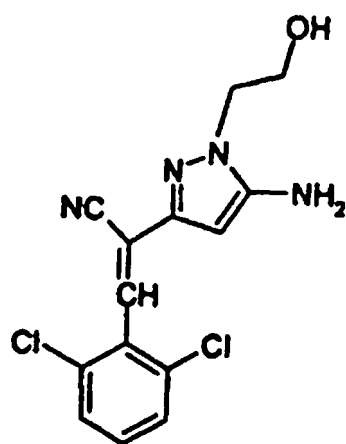
Compuesto 3

25

30

35

40



45

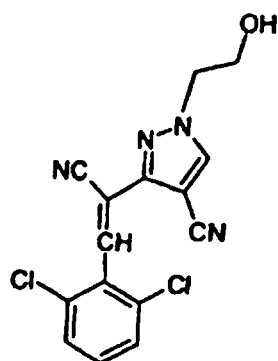
Compuesto 4

50

55

60

65

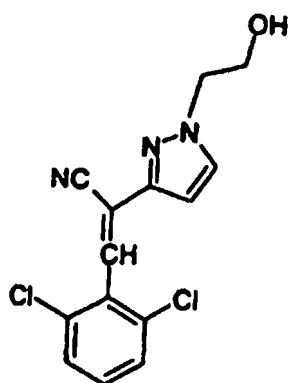


Compuesto 5

5

10

15

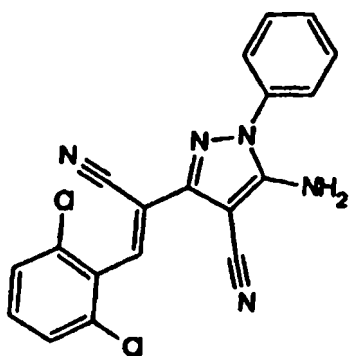


Compuesto 6

20

25

30

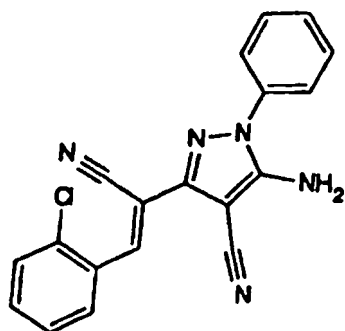


Compuesto 7

35

40

45



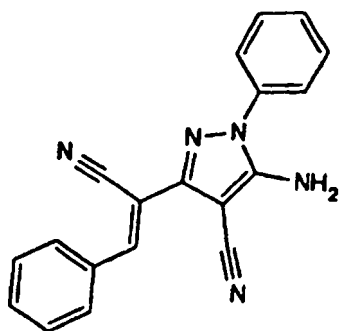
Compuesto 8

50

55

60

65

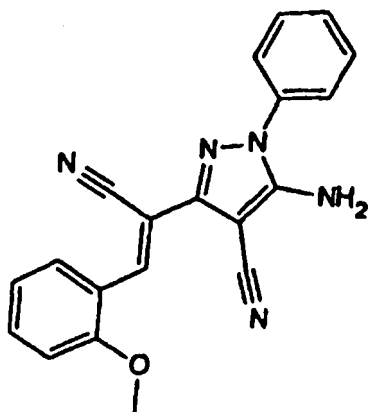


Compuesto 9

5

10

15



20

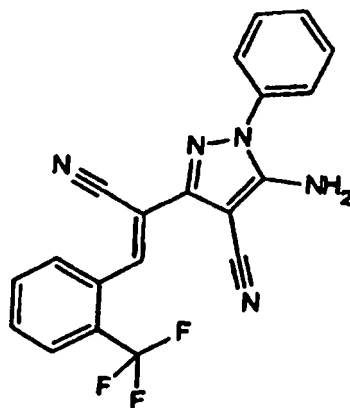
Compuesto 10

25

30

35

40

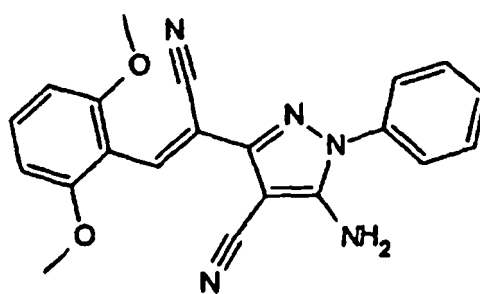


Compuesto 11

45

50

55



17. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por utilizar el compuesto de fórmula (I) o una mezcla de compuestos de fórmula (I) en una concentración que va de 10^{-3} al 10%, preferiblemente de 10^{-2} al 2%, con respecto al peso total de la composición.

18. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** por ser la composición una composición para aplicación tópica.

19. Composición de cuidado capilar o de maquillaje de las fibras queratínicas, que contiene un medio fisiológicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto estirilpirazólico de fórmula (I) o de una de sus sales tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde R1 y R2 están situados sobre el anillo de fenilo, en posición orto de la ramificación de la parte pirazólica.

ES 2 287 542 T3

20. Composición según la reivindicación 19, **caracterizada** por representar R_1 y/o R_2 un átomo de halógeno y especialmente un átomo de cloro.

21. Composición según una de las reivindicaciones 19 y 20, **caracterizada** por representar R_3 CN.

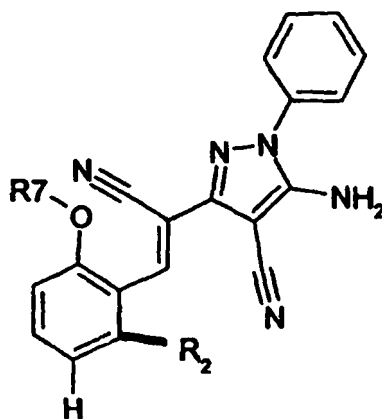
22. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** por representar R_4 , R_5 y R_6 independientemente los unos de los otros NH_2 , H, CN, un radical alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido por OR_{10} o un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 átomos, saturado o no.

23. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 22, **caracterizada** por representar R_6 CH_2CH_2OH o un radical fenilo.

24. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 23, **caracterizada** por representar R_4 NH_2 o H.

25. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 24, **caracterizada** por representar R_5 CN o H.

26. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 25, que contiene un medio fisiológicamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto estirilpirazólico de fórmula (III) o de una de sus sales:



R_7 representa

- a) un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, saturado o no, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A_1 ; o
- b) un anillo C^1 de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo y/o que está eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A_1 y/o eventualmente unido a al menos un anillo C^2 de 4 a 7 átomos, saturado o insaturado, que contiene eventualmente al menos un heteroátomo;

R_2 representa

- OR_7 , SR_7 , $NR_7R'_7$, $COOR_7$, $CONR_7R'_7$, CF_3 , CN, $NR_7COR'_7$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R'_7$, $NR_7SO_2R'_7$, COR_7 , CSR_7 , $OCOR_7$, $COSR_7$, $SCOR_7$, $CSNR_7R'_7$, $NR_7CONR'_7R''_7$, $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$, $NR_7CSR'_7$, $NR_7CSNR'_7R''_7$, un radical alquilo saturado o no C_1-C_{10} , o un anillo C^3 saturado o no, separado o unido a otro anillo C^4 , que contiene eventualmente al menos un heteroátomo, pudiendo además los radicales alquilo y los anillos estar sustituidos por al menos un sustituyente A_1 donde R_7 y R'_7 , idénticos o diferentes, representan:
- un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, saturado o no;
- un anillo aromático C_5 que incluye eventualmente al menos un heteroátomo, eventualmente sustituido por al menos un sustituyente A_2 ; y

donde los heteroátomos son seleccionados entre N, O, S y su asociación.

27. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 26, **caracterizada** por ser la sal del compuesto de fórmula (I) o (III) una sal seleccionada entre las sales de sodio y de potasio, las sales de zinc (Zn^{2+}), de calcio (Ca^{2+}), de cobre (Cu^{2+}), de hierro (Fe^{2+}), de estroncio (Sr^{2+}), de magnesio (Mg^{2+}), de amonio y de manganeso (Mn^{2+}), las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxiopropil)etilendiamina y trishidroximetilaminometano, los hidróxidos, los carbonatos, los sulfatos, los fosfatos, los haluros y los nitratos.

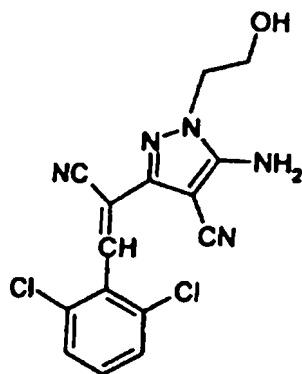
28. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 27, **caracterizada** por seleccionar el compuesto de fórmula (I) entre:

5 Compuesto 1

10

15

20

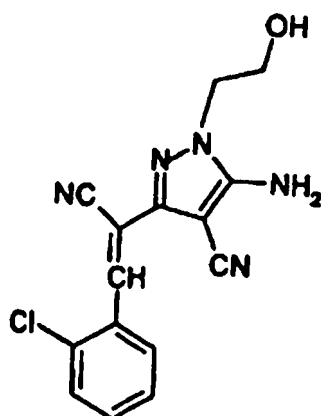


25 Compuesto 2

30

35

40



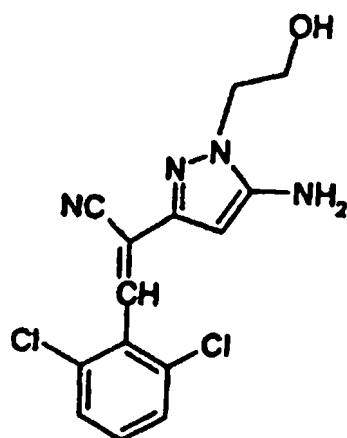
45 Compuesto 3

50

55

60

65

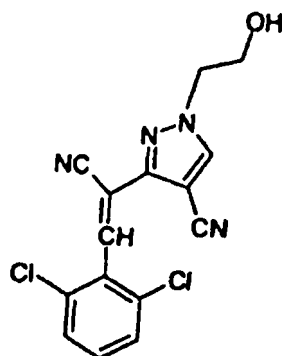


Compuesto 4

5

10

15

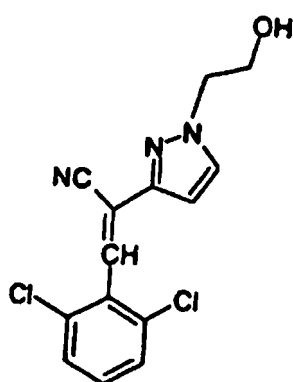


Compuesto 5

20

25

30



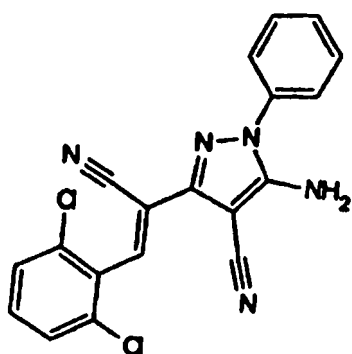
Compuesto 6

35

40

45

50

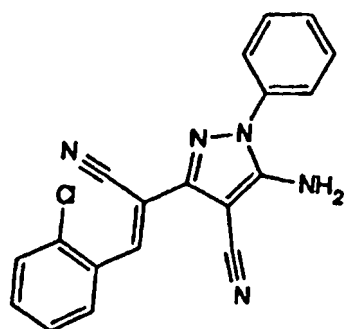


Compuesto 7

55

60

65

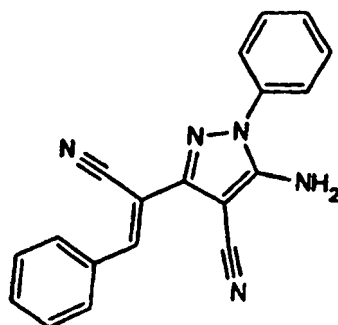


Compuesto 8

5

10

15

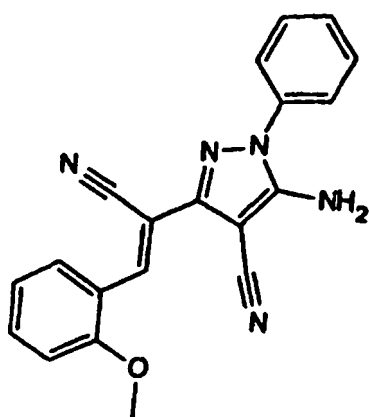


Compuesto 9

20

25

30

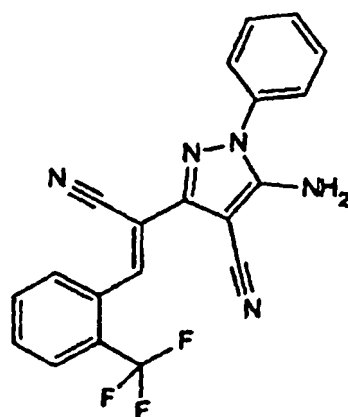


Compuesto 10

40

45

50

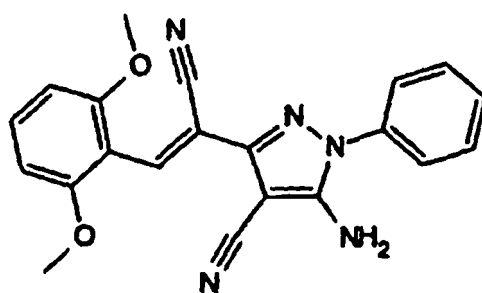


Compuesto 11

55

60

65



ES 2 287 542 T3

29. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 28, **caracterizada** por utilizar el compuesto de fórmula (I) o una mezcla de compuestos de fórmula (I) en una concentración que va de 10^{-3} al 10%, preferiblemente de 10^{-2} al 2%, con respecto al peso total de la composición.
- 5 30. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 29, **caracterizada** por presentarse en forma de crema o de loción capilar, de champú o de post-champú o de máscara capilar o de pestañas.
31. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 30, **caracterizada** por presentarse en forma de solución o de suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica.
- 10 32. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 31, **caracterizada** por contener otros ingredientes seleccionados entre los solventes, los espesantes o gelificantes de fase acuosa o de fase oleosa, las materias colorantes solubles en el medio de la composición, las cargas, los pigmentos, los antioxidantes, los conservantes, los perfumes, los electrolitos, los neutralizantes, los polímeros filmógenos, los agentes bloqueantes de U.V., los principios activos cosméticos y farmacéuticos y sus mezclas.
- 15 33. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 32, **caracterizada** por contener además otro principio activo seleccionado entre las proteínas, los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, los extractos vegetales, los hidroxiácidos, los derivados del retinol o del tocoferol, los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados, como el 5-n-octanoil-salicílico, los ésteres de los hidroxiácidos y los fosfolípidos.
- 20 34. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 33, **caracterizada** por contener al menos un compuesto adicional activo que favorece el rebrote y/o que limita la caída de las fibras queratínicas.
- 25 35. Composición según una de las reivindicaciones 19 a 34, **caracterizada** por contener al menos un compuesto activo adicional que favorece el rebrote y/o que limita la caída de las fibras queratínicas seleccionado entre el aminexil, la 6-O-[(9Z,12Z)octadeca-9,12-dienoil]hexopiranos, los inhibidores de la lipoxigenasa, los inhibidores de la bradikina, las prostaglandinas y sus derivados, los agonistas o antagonistas de los receptores de prostaglandinas, los análogos no prostanoicos de prostaglandinas, los vasodilatadores, los antiandrógenos, las ciclosporinas y sus análogos, los antimicrobianos, los antiinflamatorios, los retinoides, el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, el fenol, el estradiol, el maleato de clorfeniramina, los derivados de clorofilina, el colesterol, la cisteína, la metionina, el mentol, el aceite de menta picante, el pantotenato de calcio, el pantenol, el resorcinol, los activadores de la proteína kinasa C, los inhibidores de la glicosidasa, los inhibidores de la glicosaminoglicanasa, los ésteres de ácido piroglutámico, los ácidos hexosacarídicos o acilhexosacarídicos, los etilenos aril-sustituídos, los aminoácidos N-acilados, los flavonoides, los derivados y análogos de ascomicina, los antagonistas de histamina, las saponinas, los inhibidores de la proteoglicanasa, los agonistas y antagonistas de estrógenos, las pseudoterinas, las citokinas y los promotores de factores de crecimiento, los inhibidores de IL-1 o de IL-6, los promotores de IL-10, los inhibidores del TNF, las benzofenonas, la hidantoína, el octopirox, el ácido retinoico, los agentes antipruriginosos, los antiparasitarios, los antifúngicos, los ésteres del ácido nicotínico, los agentes antagonistas del calcio, las hormonas, los triterpenos, los agentes antiandrogénicos, los inhibidores esteroideos o no esteroideos de las 5- α -reductasas, los agonistas de los canales de potasio, los agonistas del receptor FP y sus mezclas.
- 30 36. Composición según la reivindicación 35, **caracterizada** por seleccionar el compuesto adicional entre el aminexil, los agonistas del receptor FP y los vasodilatadores.
- 35 37. Composición según una de las reivindicaciones 34 a 36, **caracterizada** por seleccionar el compuesto activo adicional entre el aminexil, el minoxidil, el latanoprost, el butaprost y el travoprost.
- 40 38. Procedimiento de tratamiento cosmético de las fibras queratínicas y/o de la piel de la que emergen dichas fibras, **caracterizado** por consistir en aplicar sobre las fibras y/o la piel una composición cosmética tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 37, en dejar ésta en contacto con las fibras y/o la piel y eventualmente en aclarar.
- 45 39. Procedimiento de cuidado cosmético y/o de maquillaje de las pestañas humanas con vistas a mejorar su estado y/o su aspecto, **caracterizado** por consistir en aplicar sobre las pestañas y/o los párpados una composición tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 37 en forma de máscara y en dejar ésta en contacto con las pestañas y/o los párpados.
- 50 40. Procedimiento de cuidado cosmético del cabello y/o del cuero cabelludo humanos con vistas a mejorar su estado y/o su aspecto, **caracterizado** por consistir en aplicar sobre el cabello y/o el cuerpo cabelludo una composición cosmética tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 37, en dejar ésta en contacto con el cabello y/o el cuero cabelludo y eventualmente en aclarar.
- 55 60

65