



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 057**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05300982 .5**

86 Fecha de presentación : **30.11.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1669060**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Nuevos derivados sulfamidas y su uso cosmético.**

30 Prioridad: **30.11.2004 FR 04 52821**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

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

72 Inventor/es: **Marat, Xavier y**
Muller, M. Benoît

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Nuevos derivados sulfamidas y su uso cosmético.

La presente invención se refiere al uso de la sulfamida y de sus derivados en el campo del cuidado de la piel y en particular a título de agente hidratante de la piel, de los nuevos derivados de la sulfamida así como a las composiciones cosméticas que los contienen.

El *Stratum Corneum* que forma la interfaz con el entorno externo desecante, tiene en particular como función retrasar la pérdida excesiva de agua que procede de las capas más profundas de la epidermis. El *Stratum Corneum* protege asimismo contra las agresiones mecánicas y el paso de productos químicos y de microorganismos extraños. Éste constituye asimismo la primera defensa contra los rayos UV.

El *Stratum Corneum*, de un espesor de 10 μm , está compuesto por corneocitos apilados verticalmente y rodeados por una matriz de membranas enriquecidas con lípidos. Así, es un sistema de dos compartimientos que se puede comparar a una pared de ladrillos, compuesto por células anucleadas (los "ladrillos") y por membranas lamelares intercelulares (el "cemento").

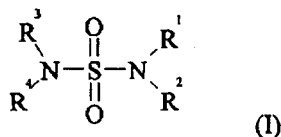
La urea es uno de los ingredientes usados ampliamente en las fórmulas hidratantes. Sin embargo, ésta puede modificar altamente la barrera cutánea aumentando la Pérdida Insensible de Agua (PIE), lo que disminuye significativamente la función de barrera del *Stratum Corneum*.

El glicerol, otro agente activo de referencia en este campo, adolece del inconveniente de hacer que las fórmulas se vuelvan pegajosas cuando se usa en una alta concentración.

Por lo tanto, existe una necesidad de encontrar unas soluciones alternativas en el campo de la hidratación de la piel.

Los inventores han descubierto que ciertos derivados de la sulfamida de fórmula general (I) descritos a continuación, son unos buenos agentes hidratantes y tienen un efecto beneficioso en términos de elasticidad del *Stratum Corneum*.

Así, la presente invención tiene por objeto el uso cosmético de los compuestos de fórmula general (I):



en la que

- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ representan independientemente unos de otros
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), preferentemente un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y más preferentemente un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, en el que eventualmente 1 a 3 átomos de carbono de dicho grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) pueden estar sustituido(s), independientemente unos de otros, con un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio y un grupo sulfonilo ($-\text{SO}_2-$) que incluye, por ejemplo, el grupo $-\text{O-SO}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$, o
- (R^1 y R^2) y/o (R^3 y R^4) pueden formar, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 7 cadenas eventualmente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxilo y/o un grupo $-\text{NR}^6\text{R}^7$, seleccionándose el heterociclo en particular de entre la pirrolidina, la piperazina, la morfolina, el azepan, la pirazolidina, la imidazolina, la oxazolidina, así como sus homólogos parcialmente insaturados, por ejemplo, derivados del pirrol, de la piridina o de la pirimidina, o bien
- (R^1 y R^3) o (R^2 y R^4) pueden formar, con el grupo $-\text{N}(\text{SO}_2)\text{-N}-$ que los soporta, un heterociclo de 5 a 9 cadenas eventualmente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxilo(s) y/o un grupo NR^6R^7 , y en particular seleccionado de entre los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazolidina, de 1,2,6-tiadiazinan, de 1,2,7-tiadiazepan, de 1,2,8-tiadiazocan y de 1,2,9-tiadiazonan.

- R^6 , R^6 , R^7 representan, independientemente unos de otros,

- un átomo de hidrógeno, o

- un grupo alquilo (C_1 - C_6), y

- R^5 puede representar también un grupo tal que $-OR^5$ representa un grupo fosfato o sulfato,

- R^8 , R^9 , R^{10} representan independientemente unos de otros un grupo alquilo (C_1 - C_6),

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros, para el cuidado no terapéutico de la piel, y en particular a título de agente hidratante, en particular con un pH no alcalino.

La presente invención tiene además por objeto una composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I), en un medio fisiológicamente aceptable, en particular con un pH no alcalino.

De manera preferida, la presente invención tiene asimismo por objeto una composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, con la exclusión de la N,N'-bis(2-hidroxietil) sulfamida, en un medio fisiológicamente aceptable, en particular con un pH no alcalino.

Por otro lado, la presente invención tiene por objeto una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, en particular con un pH no alcalino, un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, y que comprende además por lo menos un aditivo seleccionado de entre un aceite, un cuerpo graso, un agente gelificante, una carga, un filtro UV, un absorbente de olor o una materia colorante.

La presente invención tiene por último por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para el cuidado no terapéutico y/o de maquillaje de la piel, caracterizado porque comprende la aplicación sobre la piel de por lo menos una composición cosmética según la presente invención, que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (I)

En el marco de la presente invención, se prefiere el uso cosmético de los compuestos de fórmula general (I), en la que

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 representan independientemente unos de otros

- un átomo de hidrógeno,

- un grupo metilo de (2,2-dimetildioxolano),

- un grupo alquilo (C_1 - C_{10}) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-OR^5$, $-NR^6R^7$, $-SiR^8R^9R^{10}$, o bien

- (R^1 y R^3) o (R^2 y R^4) forman juntos, con el grupo $-N-(SO_2)-N-$ que los soporta, un heterociclo de 6 a 8 cadenas seleccionado de entre los 1,1-dióxidos de 1,2,6-tiadiazinan, 1,2,7-tiadiazepan, 1,2,8-tiadiazonan, eventualmente sustituidos con 1 a 3 grupos hidroxilo,

- R^5 representa

- un átomo de hidrógeno,

- un grupo alquilo (C_1 - C_4),

- un grupo $-SO_2NRR'$, o

- R^6 , R^7 representan independientemente unos de otros

- un átomo de hidrógeno, o

- un grupo alquilo (C_1 - C_4)

- R^8 , R^9 , R^{10} representan independientemente unos de otros un grupo alquilo (C_1 - C_4), y

- R y R' representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1 - C_4)

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros, para el cuidado no terapéutico de la piel, y particularmente a título de agente de hidratación, en particular con un pH no alcalino.

ES 2 306 057 T3

Estos compuestos de fórmula (I) se denominarán a continuación “compuestos preferidos”, en aras de simplificación.

Se prefiere muy particularmente el uso cosmético de los compuestos de fórmula general (I), en la que

- R^1, R^2, R^3, R^4 representan independientemente unos de otros
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo (C_1-C_6) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo, 1 a 2 grupos $-SiMe_3$ o con un grupo $-O-SO_2NRR'$, o bien
 - (R^1 y R^3) representan un átomo de hidrógeno, y (R^2 y R^4) forman juntos, con el grupo $-N-(SO_2)-N-$ que los soporta, un grupo 1,1-dióxido de 1,2,7-tiadiazepan eventualmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, o un grupo 1,1-dióxido de 1,2,6-tiadiazinan eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo,
 - R y R' representan independientemente uno de otro
 - un átomo de hidrógeno, o
 - un grupo alquilo (C_1-C_4)

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros, para el cuidado no terapéutico de la piel, y particularmente a título de agente de hidratación, en particular con un pH no alcalino. Estos compuestos de fórmula (I) se denominarán a continuación “compuestos muy particularmente preferidos”, en aras de simplificación.

El término alquilo, en el marco de la presente invención, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada o insaturada, cíclica o no cíclica. Entre los grupos alquilo que son convenientes para la realización de la invención, se puede citar en particular el grupo metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, $-CH_2$ -t-butilo, pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, norbornilo y adamantilo.

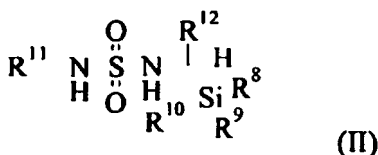
Entre los grupos alquilo (C_1-C_{10}) en el que se puede sustituir de 1 a 3 átomos de carbono con un heteroátomo, se puede citar el grupo metilo de (2,2-dimetildioxolano).

Mediante la expresión “pH no alcalino” se entiende, en el marco de la presente invención, un pH comprendido entre 4 y 7, más particularmente entre 5 y 6.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) son conocidos. Los documentos siguientes describen algunos de ellos y proporcionan unas indicaciones útiles para los modos de síntesis descritos a continuación.

- L. F. **Audrieth**, M. **Sveda**, H. **Sisler**, M. **Josetta Butler**, *Chemical Review*, 1940, 26, 49-94,
- **Paquin**, *Angewante Chemie*, 1948, 60, 11/12, 316-320,
- K. **Sprott**, P. **Hanson**, *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65, 7913-7918,
- M. **McReynolds**, K. **Sprott**, P. **Hanson**, *Organic Letters*, 2002, 4, 26, 4673-4676,
- H. **Preuschhof**, H-U. **Heyne**, *Organic Syntheses*, Collective volumen 6,78, etapa 1,
- J. M. **Dougherty**, D. A. **Probst**, R. E. **Robinson**, J. D. **Moore**, T. A. **Klein**, K. A. **Snelgrove**, P. R. **Hanson**, *Tetrahedron*, 2000, 56, 9781-9790,
- G. **Dewynter**, M. **Abdaoui**, L. **Toupet**, J-L. **Montero**, *Tetrahedron Letters*, 1997, 38, 8691-8694, y
- Y. **Masui**, H. **Watanabe**, T. **Masui**, *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 1853-1856, G. M. **Atkins**, E. M. **Burgess**, *Journal of the American Chemical Society*, 1968, 90, 4744-4745.

Según un aspecto, la invención tiene así por objeto los compuestos de fórmula (II)



en la que

- R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo -SiR⁸R⁹R¹⁰, un grupo alquilo (C₁-C₉) eventualmente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados de entre -OR⁵, -NR⁶R⁷,
- SiR⁸R⁹R¹⁰, en el que eventualmente 1 a 3 átomos de carbono de dicho grupo alquilo (C₁-C₉) se puede(n) sustituir, independientemente unos de otros, con un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio o un grupo sulfonilo (-SO₂-),
- R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre -OR⁵ y/o SiR⁸R⁹R¹⁰, o eventualmente con un grupo -OSO₂-NRR',
- siendo R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R y R' tal como se han definido anteriormente para los compuestos preferidos y para los compuestos muy particularmente preferidos de fórmula (I), así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

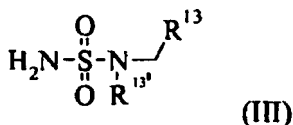
Se prefieren los compuestos de fórmula (II) en la que:

- R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo -SiMe₃ o un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo(s), 1 a 2 grupos -SiMe₃ o con un grupo -O-SO₂NH₂,
- R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de entre -OR⁵ y -SiMe₃,
- siendo R⁵, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tal como se han definido anteriormente para los compuestos preferidos y para los compuestos muy particularmente preferidos de fórmula (I), así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

Entre los compuestos de fórmula (II) particularmente preferidos en el marco de la presente invención, se pueden en particular citar aquellos para los cuales

- R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo -SiMe₃ o un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo,
- R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo, y
- R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan cada uno un grupo metilo, así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

Según otro aspecto, la invención tiene asimismo por objeto los compuestos de fórmula (III)



en la que

- R¹³ representa un alquilo (C₁-C₉) sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre -OR⁵ y -NR⁶R⁷, o un grupo -O-SO₂NRR',

ES 2 306 057 T3

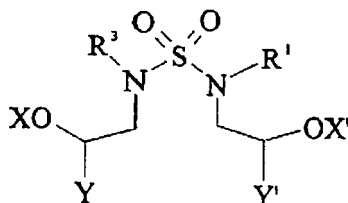
- $R^{13'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), y
- R^5 , R^6 y R^7 son tal como se han definido anteriormente para los compuestos preferidos o para los compuestos muy particularmente preferidos de fórmula (I),
- siendo R , R' tal como se han definido anteriormente para los compuestos preferidos o para los compuestos muy particularmente preferidos de fórmula (I),
- así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

La invención tiene más particularmente por objeto los compuestos de fórmula (III), en la que R^{13} representa un alquilo (C_1-C_9) sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-OR^5$ o un grupo $-O-SO_2NRR'$, representando R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_2-C_4), un grupo $-SO_2NRR'$, o un grupo $-SiR^8R^9R^{10}$, siendo R^8 , R^9 , R^{10} , R y R' tal como se han definido anteriormente para los compuestos preferidos y para los compuestos muy particularmente preferidos de fórmula (I).

Se prefieren los compuestos de fórmula (III), en la que:

- R^{13} representa un grupo alquilo (C_1-C_9) sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo o con un grupo $-O-SO_2NH_2$, y
- $R^{13'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

Según todavía otro aspecto, la invención tiene por último por objeto los compuestos de fórmula (IV)



(IV)

en la que

- X y X' toman, independientemente uno del otro, el significado de R^5 tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), e Y e Y' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo $-CH_2Z$, en el que Z representa un grupo amina o un grupo $-NR^6R^7$ u $-OR^5$, o
- por lo menos uno de los grupos



forma, independientemente uno del otro, un grupo dimetildioxolano, o bien:

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' forman juntos una unión covalente,
- R^1 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 toman el mismo significado que el definido para los compuestos de fórmula (I), ventajosamente, X , X' , Y e Y' no representan simultáneamente un átomo de hidrógeno.

La invención tiene más particularmente por objeto los compuestos de fórmula (IV) en la que Y e Y' no son simultáneamente un átomo de hidrógeno cuando X y X' representan simultáneamente un grupo $-CH_3$.

Se prefieren los compuestos de fórmula (IV), en la que:

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' representan un grupo $-CH_2OR^5$, o

- por lo menos uno de los grupos



forma un grupo dimetildioxolano, o bien

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' forman juntos una unión covalente, y
- R¹, R³ y R⁵ toman el mismo significado que el definido para los compuestos de fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula (IV) particularmente preferidos en el marco de la presente invención, se pueden citar en particular aquellos para los cuales

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' representan un grupo -CH₂OH, o bien
- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' forman juntos una unión covalente, y
- R¹ y R³ representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆).

Las sales aceptables para el uso no terapéutico de los compuestos descritos en la presente invención comprenden las sales no tóxicas habituales de dichos compuestos tales como aquellas formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. A título de ejemplo, se pueden citar las sales de ácidos minerales tales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido fosfórico, el ácido bórico. Asimismo, se pueden citar las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o varios grupos de ácido carboxílico, sulfónico o fosfónico. Puede tratarse de ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos, o también de ácidos aromáticos. Estos ácidos pueden comprender además uno o varios heteroátomos seleccionados de entre O y N, por ejemplo en forma de grupos hidroxilo. Se puede citar en particular el ácido propiónico, el ácido acético, el ácido tereftálico, el ácido cítrico y el ácido tártrico.

Cuando el compuesto de fórmula (I) comprende un grupo ácido, la neutralización del o de los grupos ácidos se puede efectuar mediante una base mineral, tal como LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, NH₄OH, Mg(OH)₂ o Zn(OH)₂; o mediante una base orgánica tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo la trietilamina o la butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o varios átomos de nitrógeno y/o de oxígeno, y puede, por lo tanto, comprender, por ejemplo, una o varias funciones alcohol; se puede citar en particular el amino-2-metil-2-propanol, la trietanolamina, el dimetilamino-2-propanol, el 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Asimismo, se puede citar la lisina o la 3-(dimetilamino)propilamina.

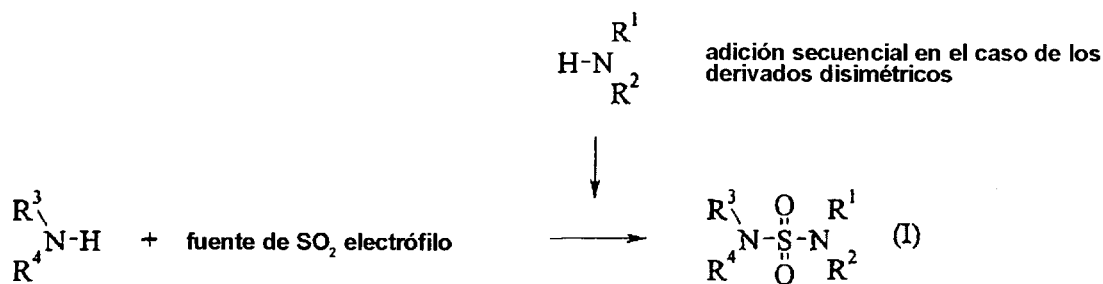
Los solvatos aceptables para el uso no terapéutico de los compuestos descritos en la presente invención comprenden unos solvatos habituales tales como los formados durante la última etapa de preparación de dichos compuestos debido a la presencia de disolventes. A título de ejemplo, se pueden citar los solvatos debidos a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados como el etanol o el isopropanol.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia, en particular según un esquema 1 descrito a continuación.

Los modos de obtención habituales de la sulfamida se realizan a partir del cloruro de sulfurilo.

Las aminas (o diaminas) seleccionadas para obtener los compuestos de fórmula (I) se pueden hacer reaccionar (de manera secuencial para los compuestos disimétricos) con una fuente electrófila de SO₂, tal como la sulfamida H₂NSO₂NH₂, el cloruro de sulfurilo SO₂Cl₂, o la sulfonil-bis-2-oxazolidina, en un disolvente apropiado (por ejemplo, el acetonitrilo, la piridina, la dimetilformamida para la sulfamida, o por ejemplo el diclorometano, el tetrahidrofurano para el cloruro de sulfurilo, respectivamente), por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0 y 140°C, en presencia o no de una base como por ejemplo el diazabicicoundeceno, la trietilamina o la piridina.

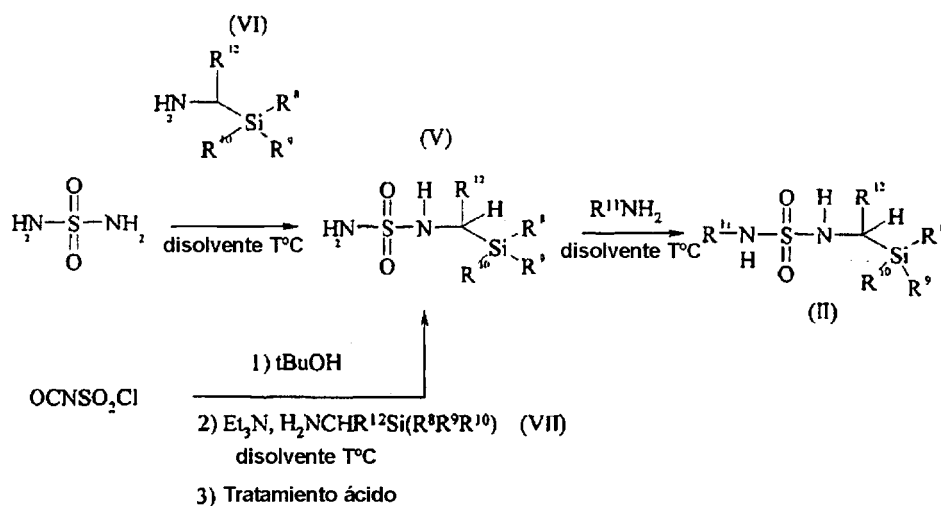
Esquema 1



A continuación, se detallan los métodos de síntesis de los nuevos compuestos respectivamente de fórmulas (II), (III) y (IV).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según el esquema 2 siguiente:

Esquema 2



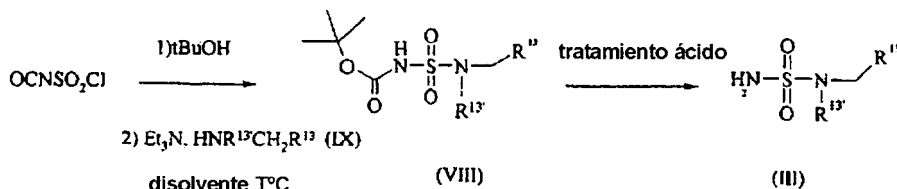
Los compuestos (II) se pueden obtener de dos maneras:

- o bien a partir de la sulfamida, haciendo reaccionar un mol de amina sililada de fórmula (VI), por ejemplo en un disolvente polar tal como el acetonitrilo, la dimetilformamida o la piridina, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0 y 140°C en presencia o no de una cantidad catalítica de base como el diazabicycloundeceno, para obtener los compuestos de fórmula (V), seguido de una segunda adición de un mol de amina $R^{11}NH_2$ por ejemplo en condiciones similares,
- o bien a partir del isocianato de clorosulfonilo efectuando una adición secuencial de tercio-butanol y de amina sililada de fórmula (VII), por ejemplo, en un disolvente tal como el diclorometano o el acetato de etilo, por ejemplo entre 0 y 20°C en presencia de una base como la trietilamina o la piridina a fin de obtener una sulfamida disimétrica cuyo grupo NH_2 , protegido en forma de tercio-butoxicarbonilo, es liberado mediante un tratamiento ácido con, por ejemplo, un ácido clorhídrico o un ácido trifluoroacético; el compuesto (II) se puede formar después mediante la adición de un mol de amina de fórmula $R^{11}NH_2$ en un disolvente polar tal como el acetonitrilo, la dimetilformamida o la piridina, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0 y 140°C y en presencia o no de una cantidad catalítica de base como, por ejemplo, el diazabicycloundeceno.

ES 2 306 057 T3

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar según el esquema 3 siguiente:

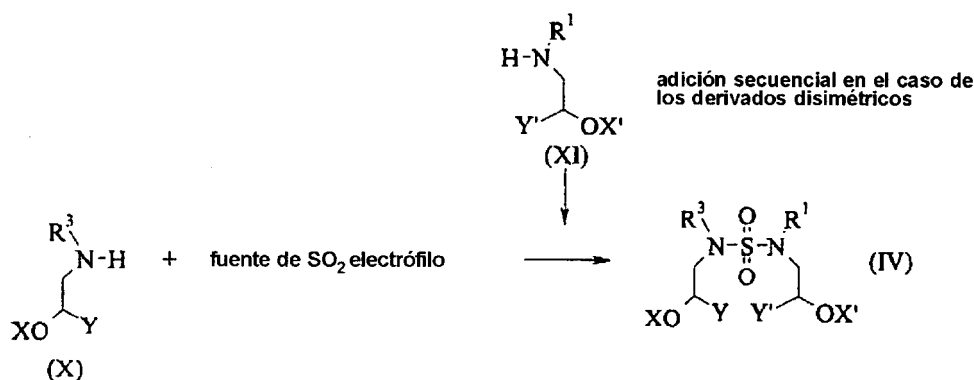
Esquema 3



Se hace reaccionar sobre isocianato de clorosulfonilo de manera secuencial, un mol de tercio-butanol seguido de un mol de amina de fórmula (IX) en presencia de una base tal como la trietilamina o la piridina, por ejemplo en un disolvente tal como el diclorometano o el acetato de etilo, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C. El compuesto N-protegido de fórmula (VIII) en forma de terc-butoxicarbonilo se desprotege después en medio ácido con, por ejemplo, ácido clorhídrico o un ácido trifluoroacético, por ejemplo a temperatura ambiente para obtener los compuestos de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar según el esquema 4 que es una forma particular del esquema 1:

Esquema 4



Las aminas (o diaminas) de fórmula respectivas (X) y (XI) seleccionadas para obtener los compuestos de fórmula (IV) se hacen reaccionar (de manera secuencial para los compuestos disimétricos) con una fuente electrófila de SO₂, tal como la sulfamida H₂NSO₂NH₂, el cloruro de sulfurilo SO₂Cl₂ o la sulfonil-bis-2-oxazolidina en un disolvente apropiado (por ejemplo el acetonitrilo, la piridina, la dimetilformamida para la sulfamida o por ejemplo el diclorometano, el tetrahidrofurano para el cloruro de sulfurilo, respectivamente) por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0 y 140°C en presencia o no de una base como por ejemplo el diazabicycloundeceno, la trietilamina o la piridina.

La tabla siguiente reúne los compuestos que se pueden usar de manera preferida en el marco de la presente invención.

TABLA 1

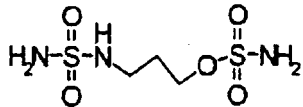
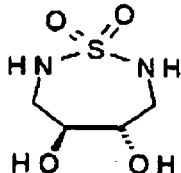
nº	Nombre químico	Fórmula
1	Sulfamida	$\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$
2	N-(2-hidroxietil)sulfamida	$\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

ES 2 306 057 T3

TABLA 1 (continuación)

nº	Nombre químico	Fórmula
3	N-(3-hidroxipropil)sulfamida	
4	N-(2,3-dihidroxipropil)sulfamida	
5	N-(4-hidroxibutil)sulfamida	
6	N-(2,3,4,5,6,pentahidroxihexil)sulfamida	
7	N-Metil-N-(2,3,4,5,6,pentahidroxihexil)sulfamida	
8	N-[trimetilsililmetil]sulfamida	
9	N-[bis(trimetilsilil)metil]sulfamida	
10	N,N"-bis (hidroxietil)sulfamida	
11	N,N"-bis(hidroxipropil)sulfamida	
12	N,N"-bis(hidroxibutil)sulfamida	
13	N,N"-bis(2,3-dihidroxipropil)sulfamida	
14	N,N"-bis[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]sulfamida	
15	N-[bis(trimetilsilil)metil]-N"-(2-hidroxietil)sulfamida	
16	N-[(trimetilsilil)metil]-N"-(2-hidroxietil)sulfamida	
17	Sulfamato de 2-[(aminosulfonil)amino]etilo	

TABLA 1 (continuación)

nº	Nombre químico	Fórmula
18	Sulfamato de 3-[(aminosulfonil)amino]propilo	
19	(+/-) 1,1-dióxido de 1,2,7-tiadiazepan-4,5-diol	

Las formulaciones cosméticas

La presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en particular con la exclusión de la N,N'-bis(2-hidroxiethyl)sulfamida, en un medio fisiológicamente aceptable, en particular con un pH no alcalino.

La presente invención tiene por otro lado por objeto una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, en particular con un pH no alcalino, un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, y que comprende además por lo menos un aditivo seleccionado de entre un aceite, un cuerpo graso, un agente gelificante, una carga, un filtro UV, un absorbente de olor o una materia colorante.

Estas composiciones cosméticas en las que se pueden usar los compuestos (I), (II), (III) o (IV), son útiles para el cuidado no terapéutico y/o el maquillaje de la piel. Estas composiciones son en particular útiles para hidratar la piel.

Estas composiciones pueden mostrar su eficacia a título de tratamiento no terapéutico de mantenimiento de la piel, a saber a título preventivo. Estas composiciones se pueden usar asimismo a título de tratamiento no terapéutico de la piel después de una manifestación de trastornos de la hidratación de la piel.

En este segundo caso, esta manifestación de trastornos de la hidratación de la piel es preferentemente independiente de una irritación provocada por la puesta en contacto de la piel con un agente de blanqueamiento, en particular clorado, por ejemplo a base de hipoclorito.

Además, dichas composiciones cosméticas no se usan preferentemente con fines de higiene, en particular, preferentemente, no contienen ningún agente detergente.

Por último, las composiciones cosméticas de la invención se formulan preferentemente en unas condiciones no alcalinas, de manera aún más preferida con un pH próximo al de la piel, por ejemplo a un pH comprendido entre 5 y 6.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) puede estar presentes en las composiciones cosméticas en unos contenidos comprendidos entre 0,01 y 20%, preferentemente entre 0,01 y 15% y de manera todavía más preferida entre 0,1 y 10% en peso con relación al peso total de la composición cosmética.

Las composiciones usadas según la invención contienen un medio fisiológicamente aceptable, es decir compatible con los tejidos cutáneos tales como la piel y el cuero cabelludo. Este medio fisiológicamente aceptable puede estar más particularmente constituido por agua y eventualmente por un disolvente orgánico fisiológicamente aceptable seleccionado por ejemplo de entre los alcoholes inferiores que comprenden de 1 a 8 átomos de carbono y en particular de 1 a 6 átomos de carbono, como el etanol, el isopropanol, el propanol, el butanol; los polietilenglicoles que tienen de 6 a 80 unidades óxido de etileno y los polioles como el propilenglicol, el isopropilenglicol, el butilenglicol, la glicerina y el sorbitol.

Las composiciones según la invención pueden presentarse en cualquier forma galénica habitualmente usada para una aplicación tópica, y en particular en forma de disoluciones acuosas, hidroalcohólicas, de emulsiones de aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O) o múltiple (triple: W/O/W o O/W/O), de geles acuosos, o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo ser estas esférulas unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas). Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

Además, las composiciones usadas según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta o de una espuma. Estas composiciones se pueden aplicar eventualmente sobre la piel en forma de aerosol. Pueden presentarse asimismo en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra.

ES 2 306 057 T3

Cuando la composición usada según la invención comprende una fase oleosa, ésta contiene preferentemente por lo menos un aceite. La composición puede comprender además otros cuerpos grasos.

Como aceites que se pueden utilizar en la composición de la invención, se pueden citar por ejemplo:

- los aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como el perhidroescualeno;
- los aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos que comprenden de 4 a 10 átomos de carbono como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoico, o también, por ejemplo, los aceites de girasol, de maíz, de soja, de calabaza, de pepitas de uva, de sésamo, de avellana, de albaricoque, de macadamia, de arara, de ricino, de aguacate, los triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico como los vendidos por la compañía Stearineries Dubois o los vendidos con las denominaciones "Miglyol 810", "812" y "818" por la compañía Dynamit Nobel, el aceite de jojoba, el aceite de manteca de karité;
- los ésteres y los éteres de síntesis, en particular de ácidos grasos, como los aceites de fórmulas R_1COO_2 y R_1OR , en las que R_1 representa el resto de un ácido graso que comprende de 8 a 29 átomos de carbono, y R_2 representa una cadena hidrocarbonada, ramificada o no, que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, como por ejemplo el aceite de purcelina, el isononanoato de isononilo, el miristato de isopropilo, el palmitato de etil-2-hexilo, el estearato de octil-2-dodecilo, el erucato de octil-2-dodecilo, el isoestearato de isoestearilo, los ésteres hidroxilados como el lactato de isoestearilo, el octilhidroxiestearato, el hidroxiestearato de octildodecilo, el diisoestearilmalato, el citrato de triisocetilo; los heptanoatos, octanoatos, decanoatos de alcoholes grasos; los ésteres de poliol, como el dioctanoato de propilenglicol, el diheptanoato de neopentilglicol y el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres del pentaeritritol como el tetraisoestearato de pentaeritritilo;
- los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como los aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados, la vaselina, los polidecenos, el poliisobuteno hidrogenado tal como el aceite de parleam;
- los alcoholes grasos que tienen de 8 a 26 átomos de carbono, como el alcohol cetílico, el alcohol esteárico y sus mezclas (alcohol cetilesteárico), el octildodecanol, el 2-butiloctanol, el 2-hexildecanol, el 2-undecilpentadecanol, el alcohol oleico o el alcohol linoleico;
- los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento JP-A-2-295912;
- los aceites de silicona como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no con cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastosos a temperatura ambiente, en particular los ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como el ciclohexasiloxano; los polidimetilsiloxanos que comprenden unos grupos alquilo, alcoxi o fenilo, colgante o en final de cadena siliconadas, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifeniltrisiloxanos, los 2-feniletiltrimetilsiloxisilicatos y los polimetilfenilsiloxanos;
- sus mezclas.

Mediante la expresión "aceite hidrocarbonado" se entiende, en la lista de los aceites citados anteriormente, cualquier aceite que comprende mayoritariamente unos átomos de carbono y de hidrógeno, y eventualmente unos grupos éster, éter, fluorado, ácido carboxílico y/o alcohol.

Los demás cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, los ácidos grasos que comprenden de 8 a 30 átomos de carbono, como el ácido esteárico, el ácido láurico, el ácido palmítico y el ácido oleico; las ceras como la lanolina, la cera de abeja, la cera de carnauba o de candelilla, las ceras de parafina, de lignita o las ceras microcristalinas, la ceresina o la ozoquerita, las ceras sintéticas como las ceras de polietileno, las ceras de Fischer-Tropsch, las resinas de silicona tales como la trifluorometil-alquil C_{1-4} -dimeticona y la trifluoropropildimeticona; y los elastómeros de silicona tales como los productos comercializados con las denominaciones "KGS" por la compañía Shin-Etsu, con las denominaciones "Trefil", "BY29" o "EPSX" por la compañía Dow Corning o con las denominaciones "Gransil" por la compañía Grant industries.

Estos cuerpos grasos se pueden seleccionar de manera variada por el experto en la materia a fin de preparar una composición que tenga unas propiedades, por ejemplo de consistencia o de textura, deseadas.

Según un modo particular de realización de la invención, la composición según la invención es una emulsión de agua en aceite (W/O) o de aceite en agua (O/W). La proporción de la fase oleosa de la emulsión puede estar comprendida entre 5 y 80% en peso, y preferentemente entre 5 y 50% en peso con relación al peso total de la composición.

ES 2 306 057 T3

Las emulsiones contienen generalmente por lo menos un agente emulsionante seleccionado de entre los agentes emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, usados solos o en mezcla, y eventualmente un agente co-emulsionante. Los agentes emulsionantes se seleccionan de manera apropiada según la emulsión a obtener (W/O o O/W). El agente emulsionante y el agente co-emulsionante están de forma general presentes en la composición, en una proporción comprendida entre 0,3 y 30% en peso, y preferentemente entre 0,5 y 20% en peso con relación al peso total de la composición.

Para las emulsiones de W/O, se pueden citar, por ejemplo, como agentes emulsionantes los dimeticona copolios tales como la mezcla de ciclometicona y de dimeticona copoliol, vendida con la denominación "DC 5225 C" por la compañía Dow Corning, y los alquildimeticona copolios tales como el laurildimeticona copoliol vendido con la denominación "Dow Corning 5200 Formulation Aid" por la compañía Dow Corning, y el cetildimeticona copoliol vendido con la denominación "Abil EM 90®" por la compañía Goldschmidt. También se puede usar como tensioactivo de emulsiones W/O un organopolisiloxano sólido elastómero reticulado que comprende por lo menos un grupo oxialquileno, tal como los obtenidos según el modo de realización de los ejemplos 3, 4 y 8 del documento US-A-5.412.004 y de los ejemplos del documento US-A-5.811.487, en particular el producto del ejemplo 3 (ejemplo de síntesis) de la patente US-A-5.412.004, y tal como el comercializado con la referencia KSG 21 por la compañía Shin Etsu.

Para las emulsiones O/W, se pueden citar, por ejemplo, como agentes emulsionantes, los agentes emulsionantes no fónicos tales como los ésteres de ácidos grasos y de glicerol oxialquileno (más particularmente polioxietilenados); los ésteres de ácidos grasos y de sorbitan oxialquileno; los ésteres de ácidos grasos oxialquileno (oxietilenados y/o oxipropilenados); los éteres de alcoholes grasos oxialquileno (oxietilenados y/o oxipropilenados); los ésteres de azúcares como el estearato de sacarosa; y sus mezclas tal como la mezcla de estearato de glicerilo y de estearato de PEG-40.

De manera conocida, la composición cosmética o dermatológica de la invención puede asimismo comprender unos adyuvantes habituales en el campo cosmético o dermatológico, tales como los agentes gelificantes, los polímeros filmógenos, los conservantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros UV, los bactericidas, los absorbentes de olor, las materias colorantes, los extractos vegetales y las sales. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las usadas habitualmente en el campo considerado, y están comprendidas por ejemplo entre 0,01 y 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) se pueden asociar entre sí, o con otros agentes de hidratación de la piel no conformes con la fórmula (I) y/o con por lo menos otro agente activo cosmético.

A título de dicho agente activo cosmético adicional, se pueden citar en particular los agentes activos que actúan sobre la función de barrera de la piel, los agentes activos que favorecen la hidratación de la piel y los agentes de descamación.

Mediante la expresión "agente de descamación", se entiende cualquier compuesto capaz de actuar:

- o bien directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, tal como los β -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (incluyendo el ácido n-octanoil-5-salicílico); los α -hidroxiácidos, tales como los ácidos glucólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea; el ácido géntísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora japonica*; el resveratrol;
- o bien sobre las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de los corneodesmosomas, tales como las glucosidasas, la enzima quimotriptica del *Stratum Corneum* (SCCE), incluso otras proteasas (tripsina, "chymotrypsin-like"). Se pueden citar los agentes quelatantes de las sales minerales; el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico (procisteína); los derivados de ácidos alfa aminados de tipo glicina (tales como los descritos en el documento EP-0 852 949, así como el metilglicinadiacetato de sodio comercializado por BASF con la denominación comercial "TRILON M"; la miel; los derivados de azúcares tales como la O-octanoil-6-D-maltosa y la N-acetil-glucosamina.

Entre los agentes activos que actúan sobre la función de barrera de la piel, o que favorecen la hidratación de la piel, se pueden citar:

- o bien los compuestos que actúan sobre la función de barrera, con vistas a mantener la hidratación del *stratum corneum*, o los compuestos oclusivos, en particular las ceramidas, los compuestos a base de esfingolípido, las lecitinas, los glicosfingolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitosteroles (estigmaesterol, β -sitosterol, campesterol), los ácidos grasos esenciales, el 1-2-diacylglicerol, la 4-cromanona, los triterpenos pentacíclicos tales como el ácido ursólico, la vaselina y la lanolina;
- o bien los compuestos que aumentan directamente el contenido de agua del *stratum corneum*, tal como la trealosa y sus derivados, el ácido hialurónico y sus derivados, el glicerol, el pentanodiol, el pidolato de sodio, la serina, el xilitol, el lactato de sodio, el poliacrilato de glicerol, la ectoína y sus derivados, el

quitosano, los oligo- y polisacáridos, los carbonatos cíclicos, el ácido N-lauroil-pirrolidona carboxílico, y la N-a-benzoil-L-arginina;

- o bien los compuestos que activan las glándulas sebáceas tal como los derivados esteroideos (incluyendo la DHEA) y la vitamina D y sus derivados.

La composición se puede presentar en forma de producto de cuidados no terapéuticos y/o de maquillaje, e igualmente de bálsamo para los labios.

La invención tiene por último por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para el cuidado no terapéutico y/o para el maquillaje de la piel, caracterizado porque comprende la aplicación sobre la piel de por lo menos una composición cosmética según la presente invención que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) tal como se ha definido anteriormente, o una de sus mezclas en cualquier proporción.

Entre las aplicaciones de tipo maquillaje que el procedimiento de tratamiento cosmético permite considerar se pueden citar en particular los maquillajes de base, los coloretes, las sombras de ojo, los anti-ojeras y el maquillaje para el cuerpo.

La invención se refiere por último al uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) tal como se ha definido anteriormente, o de una de sus mezclas para la preparación de una composición dermatológica destinada a la hidratación de la piel, y más particularmente al tratamiento de la sequedad cutánea o al tratamiento de las pieles secas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar por ello su alcance.

Los análisis elementales y los espectros de RMN confirman las estructuras de los productos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la tabla 1 proporcionada anteriormente.

Ejemplo 1

Síntesis del N-,N''-(2,3-dihidroxiopropil)sulfamida (compuesto n° 13)

A una disolución de 1,55 ml de dioxolanmetamina en 25 ml de diclorometano y 1,84 ml de trietilamina se añaden gota a gota a 0°C 482 µl de cloruro de sulfurilo. Después de la adición, la mezcla de reacción se lleva lentamente hasta 20°C. La mezcla de reacción diluida con diclorometano se lava con agua y después con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio antes de ser concentrada a presión reducida para dar 1,6 g de un sólido blanco identificado como la N-,N''-bis[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]sulfamida.

Este compuesto, la N-,N''-bis[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]sulfamida se dispone después en suspensión en agua en presencia de resina Dowex® 50WX8 ácida vendida por Aldrich. El medio de reacción se solubiliza rápidamente y se sigue el avance de la reacción mediante cromatografía de capa delgada sobre sílice. Una vez terminada la reacción, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora al vacío para dar un aceite vitrificado recogido en una mezcla de éter y de metanol para dar 1,16 g de un sólido blanco recuperado mediante filtración e identificado como la N-,N''-(2,3-dihidroxiopropil)sulfamida.

Punto de fusión: 80-81°C (éter/metanol).

Análisis elemental:					
%	C	H	N	O	S
Calculado	29,5	6,6	11,5	39,5	13,1
Experimental	29,6	6,6	11,3	39,2	13,1

Ejemplo 2

Síntesis del sulfamato de 2-[(aminosulfonil)amino]etilo (compuesto n° 17)

A 4,35 ml de clorosulfonilisocianato en 25 ml de diclorometano se añade gota a gota a 0°C una disolución de 4,78 ml de terc-butanol en 25 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 10 minutos a 20°C después de la adición, antes de ser añadido gota a gota a una disolución de 3,01 ml de etanolamina, 7,66 ml de trietilamina en 60 ml de diclorometano a 0°C. Después de una subida de temperatura hasta 20°C y de una agitación durante una noche, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava 3 veces con ácido clorhídrico diluido. Después, la fase orgánica se lava 3 veces con agua y después se seca sobre sulfato de sodio antes de ser concentrada a presión reducida para dar 5 g de un sólido blanco identificado como el terc-butoxicarbonilsulfamato de 2-([(terc-butoxicarbonil)amino]sulfonil)amino)etilo, que se puede utilizar tal cual.

ES 2 306 057 T3

A 1,5 g de terc-butoxicarbonilsulfamato de 2-([(terc-butoxicarbonil)amino]sulfonyl)amino)etilo en 30 ml de diclorometano se añaden 30 ml de una mezcla 1/1 de ácido trifluoroacético/diclorometano. Después de agitar durante 4 horas a 20°C, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se recoge 3 veces con éter y se vuelve a evaporar. El sólido blanco se recoge mediante diclorometano y se filtra al vacío para dar 700 mg del producto deseado: el sulfamato de 2-[(aminosulfonyl)amino]etilo.

Punto de fusión: 78-82°C (éter/diclorometano).

Análisis elemental:					
%	C	H	N	O	S
Calculado	11	4,1	19,2	36,5	29,3
Experimental	11,7	4,2	18,6	35,1	29,4

Ejemplo 3

Síntesis del (+/-) 1,1-dióxido de 1,2,7-tiadiazepan-4,5-diol (compuesto n° 19)

A 1,5 g de dioxolano de (+/-) 4,5-di(aminometil)-2,2-dimetilo en 30 ml de dimetilformamida se añaden 1,08 g de sulfamida y 301 µl de diazabicycloundeceno. La mezcla de reacción se calienta entonces hasta 140°C durante varias horas hasta la transformación completa. Después de la evaporación de la dimetilformamida, el producto en bruto de reacción se cromatografía sobre columna de sílice para dar 1,5 g de un sólido anaranjado. Entonces, este sólido se recoge en pentano para dar 1,2 g de un sólido identificado como la 6,6-dióxido de 2,2-dimetilhexahidro[1,3]dioxolo [4,5-d][1,2,7]-tiadiazepina.

A 500 mg de 6,6-dióxido de 2,2-dimetilhexahidro[1,3]dioxolo[4,5-d][1,2,7]tiadiazepina suspendida en 10 ml de agua se añade la resina Dowex® 50WX8 ácida, vendida por Aldrich, y 2 ml de tetrahydrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche para dar, después de la filtración de la resina y de la evaporación del agua, una pasta vitrificada que, recogida en éter y en metanol, conduce a 380 mg de un sólido amarillo pálido identificado como el (+/-) 1,1-dióxido de 1,2,7-tiadiazepan-4,5-diol.

Punto de fusión: 188-192°C (éter/metanol).

Análisis elemental:					
%	C	H	N	O	S
Calculado	26,4	5,5	15,4	35,1	17,6
Experimental	26,5	5,5	15,3	34,7	17,6

Ejemplo 4

Síntesis de la N-(2-hidroxietil)sulfamida (compuesto n° 2)

A 2,17 ml de clorosulfonylisocianato en 10 ml de diclorometano se añade gota a gota a 0°C una disolución de 2,39 ml de terc-butanol en 10 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a 0°C después de la adición, antes de la adición gota a gota de 10,4 ml de trietilamina. Después de la agitación durante 30 minutos, se añaden gota a gota a 0°C 1,58 ml de etanolamina.

Después de subir la temperatura hasta 20°C y de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentra al vacío y después el producto en bruto se diluye con diclorometano y agua, así como con un ácido clorhídrico al 0,1N. La fase acuosa se acidifica entonces con la ayuda de ácido clorhídrico 1N y después se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con la ayuda de una disolución saturada de cloruro de sodio y después se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación, se obtienen 2,5 g de un sólido blanco, se secan al vacío y se identifica como la N-(terc-butoxicarbonil)-N''-(2-hidroxietil)sulfamida.

Se suspende 1 g de N-(terc-butoxicarbonil)-N''-(2-hidroxietil)sulfamida en 10 ml de ácido clorhídrico 1 N con agitación a temperatura ambiente. Después de una noche, la reacción seguida de una cromatografía de capa delgada, está terminada. El medio de reacción se concentra al vacío, y después se coevapora varias veces con etanol para dar 520 mg de un aceite incoloro identificado como la N-(2-hidroxietil)sulfamida.

Análisis elemental:				
%	C	H	O	S
Calculado	17,1	5,8	34,2	22,9
Experimental	17,06	5,4	35	23

Ejemplo 5

Síntesis de la N-(2,3-dihidroxiopropil)sulfamida (compuesto nº 4)

- 5 El modo de operación es idéntico al de la N-(2-hidroxietil)sulfamida del ejemplo 4, con 2,3-dihidroxiopropilamina como amina, que permite dar el compuesto: N-(terc-butoxicarbonil)-N''-(2,3-dihidroxiopropil)sulfamida, que se desprotege a continuación mediante el ácido clorhídrico tal como para el compuesto del ejemplo 5 para dar un aceite incoloro identificado como la N-(2,3-dihidroxiopropil)sulfamida.

10

Análisis elemental: presencia de 0,75 de H₂O por mol					
%	C	H	N	O	S
Calculado	21,1	5,9	16,4	37,6	18,8
Calculado con 0,75 H ₂ O	19,6	6,2	15,2	41,4	17,4
Experimental	19,9	5,8	14,8	38,3	17,3

15

Ejemplo 6

20 *Síntesis de la N-[bis-(trimetilsilil)metil]sulfamida (compuesto nº 9)*

El modo de operación es idéntico al del compuesto del ejemplo 4 con bis(trimetilsilil)metilamina como amina, para dar el compuesto protegido: N-(terc-butoxicarbonil)-N''-(bis(trimetilsilil)metil)sulfamida.

- 25 En cambio, el procedimiento de desprotección se efectúa de forma diferente. A una disolución de 30 ml de diclorometano y 30 ml de ácido trifluoroacético se añaden a 0°C 2 gramos de N-(terc-butoxicarbonil)-N''-(bis(trimetilsilil)metil)sulfamida. El avance de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa delgada. Después de una noche, el medio de reacción se concentra al vacío, se recoge y se coevapora con éter dietílico y con diclorometano. La pasta obtenida se purifica después sobre una columna de sílice para dar 500 mg de un sólido blanco identificado como la
- 30 N-[bis(trimetilsilil)metil]sulfamida.

Punto de fusión: 76-77,5°C (diclorometano).

35

Análisis elemental:				
%	C	H	N	S
Calculado	33	8,7	11	12,6
Experimental	33	8,5	11,1	11,9

40

Ejemplo 7

Síntesis de la N[bis(trimetilsilil)metil]-N''-(2-hidroxietil)sulfamida (compuesto nº 15)

- 45 A 2,18 ml de clorosulfonilisocianato en 10 ml de diclorometano se añade gota a gota a 0°C una disolución de 1,77 ml de bromoetanol en 10 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 10 minutos a 0°C después de la adición y antes de ser añadido gota a gota a una disolución de 4,38 gramos de Bis-(trimetilsilil)metilamina, 3,51 ml de trietilamina, en 40 ml de diclorometano a 0°C. Después de subir la temperatura hasta 20°C y de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C antes de la adición gota a gota de 10,5 ml de trietilamina. Entonces, la
- 50 mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, se diluye con diclorometano y se lava 3 veces con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lava después 1 vez con agua saturada con NaCl y después se seca sobre sulfato de sodio antes de ser concentrada a presión reducida para dar un sólido blanco, el ácido 2-oxo-oxazolidin-3-sulfónico de (bis-trimetilsilanil-metil)-amida (rendimiento de 65%).

- 55 A 1 g de ácido 2-oxo-oxazolidin-3-sulfónico de (bis-trimetilsilanil-metil)-amida, suspendido en 4 ml de etanol, se añaden 10 ml de sosa 2N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita así durante 2 días a temperatura ambiente para transformar el producto. El medio de reacción se extrae 3 veces mediante acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para dar un sólido que se lava a continuación con una mezcla de pentano/éter.

60

Punto de fusión: 104-106°C (pentano/éter).

65

Análisis elemental:				
%	C	H	N	S
Calculado	36,2	8,8	9,4	10,7
Experimental	35,7	8,66	9,3	10,79

Ejemplo 8

Síntesis de la N,N'-bis(2-hidroxietil)sulfamida (compuesto nº 10)

Se añaden 17 g de sulfonil-bis-oxazolidinona a una disolución de sosa 2N (170 ml de agua para 13,6 g de NaOH) y se agitan. Después de una alta liberación de CO₂, el medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se pasa entonces sobre resina Dowex® 50WX8-200 (vendida por Aldrich). La resina se filtra sobre sinterizado y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente AcOEt/MeOH 8/2). Los agentes volátiles se evaporan al vacío para dar un aceite incoloro (rendimiento 87%).

Análisis elemental:					
%	C	H	N	O	S
Producto puro calculado	26	6,5	15,2	34,7	17,4
Producto calculado con 0,5 moles de agua	24,9	6,7	14,5	37,3	16,6
Experimental	25	6,6	14,5	36,7	17

Ejemplo 9

Evaluación del potencial de hidratación

Se han realizado dos ensayos para evaluar el potencial de hidratación de los compuestos de la invención que se formulan en una disolución acuosa al 3% (salvo los compuestos nº 9 y nº 15 evaluados en una disolución de N-lauroilsarcosinato de isopropilo).

- el dermómetro, medición mecánica del efecto plastificante (descrito por J. de Rigal, J-L. Leveque, International Journal of Cosmetic Science, 1982, 247-260),
- la Pérdida Insensible de Agua (PIE), evaluación de las modificaciones de la función de barrera del *Stratum Corneum*.

Dermómetro

Los ensayos efectuados se han realizado en las condiciones estándares sobre el *stratum corneum* en un recinto regulado en temperatura y en humedad (T=30°C y HR=75%). Las mediciones del módulo elástico se realizan sobre cada probeta de control después de 2 horas y de 20 horas tras la aplicación del tratamiento. La variación relativa del módulo permite apreciar el efecto plastificante del agente activo sobre el *Stratum Corneum*.

Pérdida Insensible de Agua (PIE)

La pérdida insensible de agua es un fenómeno fisiológico de difusión de vapor de agua a través de la capa córnea. Es el resultado de la presencia de un alto gradiente de presión de vapor de agua entre los medios interiores y exteriores del cuerpo. La PIE depende de la integridad de la función de barrera del *Stratum Corneum*. El aparato que evalúa la PIE (Evaporimeter FP1, Servomed) mide el flujo de agua que pasa pasivamente a través del *Stratum Corneum* (g/m²/h).

El *stratum* aislado se dispone (cara interna) en un depósito de agua y se equilibra en un recinto regulado a 40% de humedad relativa (T=30°C). Previamente a la medición, al *Stratum Corneum* se le elimina la grasa mediante un tratamiento de dos horas en una mezcla de cloroformo y de metanol (2v/1v). Para cada medición, la PIE se mide sobre el *Stratum Corneum* antes del tratamiento y después de 2 y 20 horas tras la aplicación del tratamiento. La variación relativa de la PIE permite observar la evolución de la propiedad de barrera del *Stratum Corneum*. Las mediciones se analizan por pares. Para cada producto, se realizan 8 mediciones sobre 2 lotes de *Stratum Corneum*.

La técnica permite medir el flujo de agua que se difunde pasivamente a través de una membrana de *Stratum Corneum*. Esta medición analiza la integridad de la función de barrera del *Stratum Corneum*. En el protocolo que se usa, al *Stratum Corneum* se le elimina la grasa mediante un tratamiento de dos horas en una mezcla de cloroformo y de metanol (2v/1v). Las mediciones se realizan sobre el *Stratum Corneum* de control después de 2 horas y de 20 horas tras la aplicación del producto. La variación relativa de la PIE permite observar la evolución de la propiedad de barrera del *Stratum Corneum*.

TABLA 2

Mediciones con el dermómetro: Variación relativa del módulo de elasticidad del Stratum Corneum a 30°C y 75% de humedad relativa, 2 h y 20 h después de la aplicación del agente activo

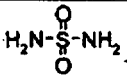
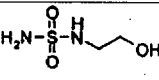
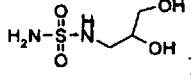
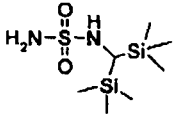
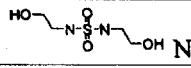
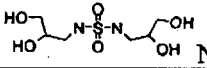
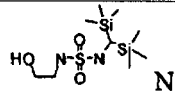
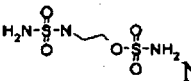
Producto	Media $\pm$ desviación estándar	
	2 h	20 h
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)N</chem> N° 1	-57 $\pm$ 7%	-68 $\pm$ 8%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCCO</chem> N° 2	-46 $\pm$ 13%	-63 $\pm$ 14%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCC(O)CO</chem> N° 4	-41 $\pm$ 17%	-54 $\pm$ 15%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCC1(C)C(C)(C)Si(C)(C)C1</chem> N° 9	-25 $\pm$ 19%	-34 $\pm$ 19%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCCO</chem> N° 10	-40 $\pm$ 16%	-49 $\pm$ 14%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCC(O)CO</chem> N° 13	-27 $\pm$ 15%	-29 $\pm$ 13%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCC1(C)C(C)(C)Si(C)(C)C1</chem> N° 15	-28 $\pm$ 15%	-31 $\pm$ 24%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCCOS(=O)(=O)N</chem> N° 17	-34 $\pm$ 14%	-44 $\pm$ 14%
<chem>NC(=O)S(=O)(=O)NCC(O)CO</chem> N° 19	-20 $\pm$ 6%	-24 $\pm$ 10%
Productos de control		
Stratum Corneum no tratado	-4 $\pm$ 5%	-10 $\pm$ 5%
Agua pura	-5 $\pm$ 10%	-2 $\pm$ 12%
N-lauroilsarcosinato de isopropilo ¹	-18 $\pm$ 18%	-20 $\pm$ 22%
Urea al 3% en agua	-72 $\pm$ 9%	-83 $\pm$ 7%
Glicerol al 3% en agua	-41 $\pm$ 12%	-51 $\pm$ 15%
¹ comercializado con la denominación Eldew SL205 [®] por la compañía Ajinomoto		

La media y la desviación estándar se han calculado sobre 6 a 10 muestras.

ES 2 306 057 T3

TABLA 3

Variación relativa de las mediciones de PIE, 2 h y 20 h después de la aplicación del agente activo

Producto	Media $\pm$ desviación estándar	
	2 h	20 h
$\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ N° 1 	42 $\pm$ 22,6%	37,1 $\pm$ 21,1%
$\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ N° 2 	38 $\pm$ 18%	37 $\pm$ 17%
$\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$ N° 4 	13 $\pm$ 11%	1 $\pm$ 10%
$\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_2-\text{OH}$ N° 9 	-3 $\pm$ 5%	-4,5 $\pm$ 5%
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ N° 10 	31,5 $\pm$ 22,1%	21,1 $\pm$ 6,0%
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{N}(\text{SO}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$ N° 13 	4,6 $\pm$ 9,4%	1,0 $\pm$ 6,0%
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{SO}_2)_2-\text{CH}(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_2-\text{OH}$ N° 15 	1 $\pm$ 8%	1 $\pm$ 5%
$\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ N° 17 	18 $\pm$ 15%	-0,5 $\pm$ 10%
Productos de control		
Agua pura	3,5 $\pm$ 10%	-1,7 $\pm$ 5,1%
N-lauroilsarcosinato de isopropilo ¹	0,2 $\pm$ 7%	-7 $\pm$ 4%
Urea al 3% en agua	64,3 $\pm$ 26,9%	48,3 $\pm$ 24,5%
Glicerol al 3% en agua	41,2 $\pm$ 19,0%	33,1 $\pm$ 20,3%

¹ comercializado con la denominación Eldew SL205[®] por la compañía Ajinomoto

La media y la desviación estándar se han calculado sobre 8 muestras repartidas sobre 2 lotes de *Stratum Corneum*.

Se desprende de estos ensayos que los compuestos según la invención poseen unos perfiles “hidratantes” diferentes, plastificando el *Stratum Corneum* y modificando o no la función de barrera.

ES 2 306 057 T3

Ejemplo 10

Formulaciones cosméticas

5 Ejemplo 10.1

Crema de cuidado de la piel

10	Fase A	
	Estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100	2,00 g
	Tartrato de dimiristilo (y) alcohol de cetearilo (y) pareth-7 C12-15 (y) laureth-25 PPG-25	1,50 g
15	Ciclohexasiloxano	5,00 g
	Alcohol estearílico	1,00 g
	Fase B	
	Agua	c.s.p. 100 g
20	Etilendiaminotetrametilenfosfato pentasódico	0,05 g
	Poliacrilidimetilauramida de amonio	0,40 g
	Goma xantana	0,20 g
	Fase C	
25	Compuesto nº 4	3,00 a 5,00 g
	Glicerina	1,50 g
	Adenosina	0,10 g
30	Agua	3,00 g

Modo operatorio

- 35
- Se calienta la fase B hasta aproximadamente 75°C y se incorpora la poliacrilidimetilauramida de amonio; se agita hasta la obtención de un gel homogéneo.
 - Se calienta la fase A hasta aproximadamente 75°C.
 - Se realiza la emulsión incorporando la fase A en la fase B.
 - A 40-45°C, se incorpora la fase C, y se mantiene la agitación hasta el enfriamiento completo.
- 40

Se han preparado asimismo unas cremas para el cuidado de la piel según esta fórmula con los compuestos nº 1, nº 3, nº 6, nº 7, nº 9, nº 13, nº 15, nº 16 y nº 19.

45

Ejemplo 10.2

Crema para el cuidado de la piel

50	- Compuesto nº 2	3,0 a 6,0%
	- Monoestearato de glicerol	0,8%
	- Alcohol cetílico	2,0%
55	- Alcohol estearílico	5,0%
	- Estearato de polioxietileno (20 OE)	3,0%
	- Ácido acrílico reticulado (CARBOPOL 941)	0,3%
	- Triglicéridos caprílicos/cápricos	12,0%
60	- Conservantes	c.s.
	- Agua c.s.p.	100,0%

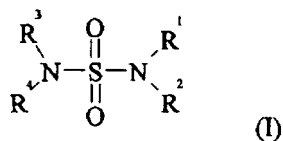
Se han preparado asimismo unas cremas para el cuidado de la piel según esta fórmula con los compuestos nº 5, nº 8, nº 10, nº 11, nº 12, nº 14, nº 17 y nº 18.

65

Las formulaciones cosméticas ejemplificadas aplicadas sobre la piel muestran un buen efecto de hidratación de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de un compuesto de fórmula (I)



- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ representan independientemente unos de otros
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), preferentemente un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y más preferentemente un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, en el que eventualmente 1 a 3 átomos de carbono de dicho grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) pueden estar sustituido(s), independientemente unos de otros, con un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio y un grupo sulfonilo ($-\text{SO}_2-$) que incluye, por ejemplo, el grupo $-\text{O-SO}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$, o
 - (R^1 y R^2) y/o (R^3 y R^4) pueden formar, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 7 cadenas eventualmente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxilo y/o un grupo $-\text{NR}^6\text{R}^7$, seleccionándose el heterociclo en particular de entre la pirrolidina, la piperazina, la morfolina, el azepan, la pirazolidina, la imidazolina, la oxazolidina, así como sus homólogos parcialmente insaturados, por ejemplo, derivados del pirro!, de la piridina o de la pirimidina, o bien
 - (R^1 y R^3) o (R^2 y R^4) pueden formar, con el grupo $-\text{N}(\text{SO}_2)\text{-N}-$ que los soporta, un heterociclo de 5 a 9 cadenas eventualmente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxilo(s) y/o un grupo NR^6R^7 , yen particular seleccionado de entre los 1,1-dióxidos de 1,2,5-tiadiazolidina, de 1,2,6-tiadiazinan, de 1,2,7-tiadiazepan, de 1,2,8-tiadiazocan y de 1,2,9-tiadiazonan.
 - $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ representan, independientemente unos de otros,
 - un átomo de hidrógeno, o
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y
 - R^5 puede representar también un grupo tal que $-\text{OR}^5$ representa un grupo fosfato o sulfato,
 - $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ representan independientemente unos de otros un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros, para el cuidado no terapéutico de la piel.

2. Uso cosmético según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (I) es tal que:

- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ representan independientemente unos de otros
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo metilo de (2,2-dimetildioxolano),
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, o
 - (R^1 y R^3) o (R^2 y R^4) forman juntos, con el grupo $-\text{N}(\text{SO}_2)\text{-N}-$ que los soporta, un heterociclo de 6 a 8 miembros seleccionados de entre los 1,1-dióxidos de 1,2,6-tiadiazinan, 1,2,7-tiadiazepan, 1,2,8-tiadiazonan, eventualmente sustituidos con 1 a 3 grupos hidroxilo,
 - R^5 representa
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

- un grupo $-\text{SO}_2\text{NRR}'$, o
- R^6, R^7 representan independientemente unos de otros
- un átomo de hidrógeno, o
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)
- $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ representan independientemente unos de otros un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), y
- R y R' representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos y sus isómeros, para el cuidado no terapéutico de la piel.

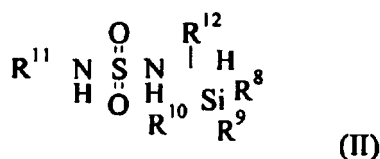
3. Uso cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (I) es tal que:

- $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ representan independientemente unos de otros
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo, 1 a 2 grupos $-\text{SiMe}_3$ o con un grupo $-\text{O-SO}_2\text{NRR}'$, o bien
- (R^1 y R^3) representan un átomo de hidrógeno, y (R^2 y R^4) forman juntos, con el grupo $-\text{N}(\text{SO}_2)\text{-N-}$ que los soporta, un grupo 1,1-dióxido de 1,2,7-tiadiazinan eventualmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, o un grupo 1,1-dióxido de 1,2,6-tiadiazinan eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo,
- R y R' representan independientemente uno de otro
- un átomo de hidrógeno, o
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos y sus isómeros, para el cuidado no terapéutico de la piel.

4. Uso cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de un compuesto e fórmula (I) a título de agente hidratante.

5. Compuesto de fórmula general (II)



en la que

- R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, en el que eventualmente 1 a 3 átomos de carbono de dicho grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) se puede(n) sustituir, independientemente unos de otros, con un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio o un grupo sulfonilo ($-\text{SO}_2$),
- R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$ y/o $\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$, o eventualmente con un grupo $-\text{OSO}_2\text{-NRR}'$,
- siendo $\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}$ y R' tales como se han definido anteriormente para los compuestos preferidos y para los compuestos muy particularmente preferidos de fórmula (I), así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

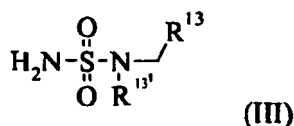
6. Compuesto de fórmula general (II) según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (II) es tal que:

- R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{SiMe}_3$ o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eventualmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo(s), 1 a 2 grupos $-\text{SiMe}_3$ o con un grupo $-\text{O-SO}_2\text{NH}_2$
- R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$ y $-\text{SiMe}_3$,
- siendo R^5 , R^8 , R^9 y R^{10} tales como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), tal como han sido definidos en la reivindicación 2 ó 3.

7. Compuesto de fórmula general (II) según la reivindicación 5 ó 6, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (II) es tal que:

- R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{SiMe}_3$ o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo,
- R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo, y
- R^8 , R^9 y R^{10} representan cada uno un grupo metilo.

8. Compuesto de fórmula general (III)



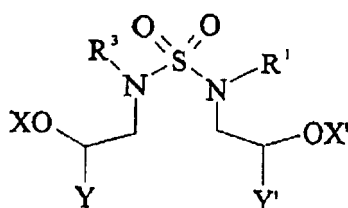
en la que

- R^{13} representa un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de entre $-\text{OR}^5$ o un grupo $-\text{O-SO}_2\text{NRR}'$,
- $R^{13'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), y
- R^5 , representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), un grupo $-\text{SO}_2\text{NRR}'$, o un grupo $\text{SiR}^8\text{R}^9\text{R}^{10}$,
- R^8 , R^9 , R^{10} , R y R^1 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 2 ó 3, así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros,

9. Compuesto de fórmula general (III) según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (III) es tal que:

- R^{13} representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo(s) o con un grupo $-\text{O-SO}_2\text{NH}_2$, y
- $R^{13'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus solvatos tales como los hidratos, sus sales y sus isómeros.

10. Compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

en el que

- X y X' toman, independientemente uno del otro, el significado de R⁵ tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) tal como han sido definidos en la reivindicación 1 e Y e Y' representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo -CH₂Z, en el que Z representa un grupo amina o un grupo -NR⁶R⁷ u -OR⁵, bajo reserva de que cuando X y X' representan simultáneamente un grupo -CH₃, entonces Y e Y' no son simultáneamente un átomo de hidrógeno, o bien

- por lo menos uno de los grupos



forma, independientemente uno del otro, un grupo dimetildioxolano, o bien:

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' forman juntos una unión covalente,
- R¹, R³, R⁵, R⁶ y R⁷ toman el mismo significado que el definido para los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, entendiéndose que X, X', Y e Y' no representan simultáneamente un átomo de hidrógeno.

11. Compuesto de fórmula general (IV) según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (IV) es tal que:

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' representan un grupo -CH₂OR⁵, o bien,
- por lo menos uno de los grupos



forma un grupo dimetildioxolano, o bien

- X y X' son unos átomos de hidrógeno, e Y e Y' forman juntos una unión covalente, Y
- R¹, R³ y R⁵ toman el mismo significado que se ha definido para los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1.

12. Composición cosmética, caracterizada porque contiene un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y por lo menos un aditivo seleccionado de entre un aceite, un cuerpo graso, una carga, un filtro UV, un absorbente de olor o una materia colorante.

13. Composición cosmética, caracterizada porque contiene un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

14. Composición cosmética, caracterizada porque contiene un compuesto de fórmula (III) tal como se ha definido en la reivindicación 8 ó 9.

15. Composición cosmética, caracterizada porque contiene un compuesto de fórmula (IV) tal como se ha definido en la reivindicación 10 ó 11.

16. Composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizada porque contiene otro agente hidratante de la piel no conforme a la fórmula (I) según la reivindicación 1 y/o por lo menos un activo seleccionado de entre los activos que actúan sobre la función de barrera de la piel, los activos que favorecen la hidratación de la piel y los agentes de descamación.

17. Composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizada porque comprende un ingrediente seleccionado de entre los aceites, los cuerpos grasos, los emulsionantes, los gelificantes, los polímeros filmógenos, los conservantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros UV, los bactericidas, los absorbentes de olor, las materias colorantes, los extractos vegetales y las sales.

18. Procedimiento de tratamiento cosmético para el cuidado no terapéutico y/o de maquillaje de la piel, **caracterizado** porque consiste en aplicar sobre la piel por lo menos una composición cosmética de fórmula (I), (II), (III), (IV) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus mezclas.

ES 2 306 057 T3

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque se trata de un procedimiento de hidratación de la piel.

5 20. Utilización de un compuesto o de una mezcla de compuestos tal(es) como ha(n) sido definido(s) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de una composición dermatológica destinada a la hidratación de la piel y más particularmente al tratamiento de la sequedad cutánea o al tratamiento de las pieles secas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65