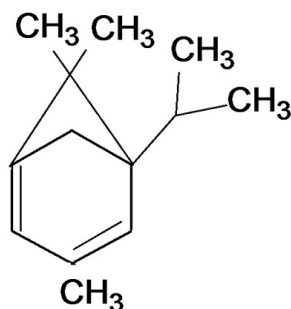


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(i)

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTO ESTIMULADOR DEL COLAGENO Y LA ELASTINA Y COMPOSICIONES TOPICAS QUE COMPRENDEN DICHO COMPUESTO			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	JOVENTIS S.A.	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:	80, RUE DES ROMAIN, L-8041, STRASSEN, LUXEMBURGO	Domicilio/País de constitución:	LUXEMBURGO - LUXEMBOURG - STRASSEN
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

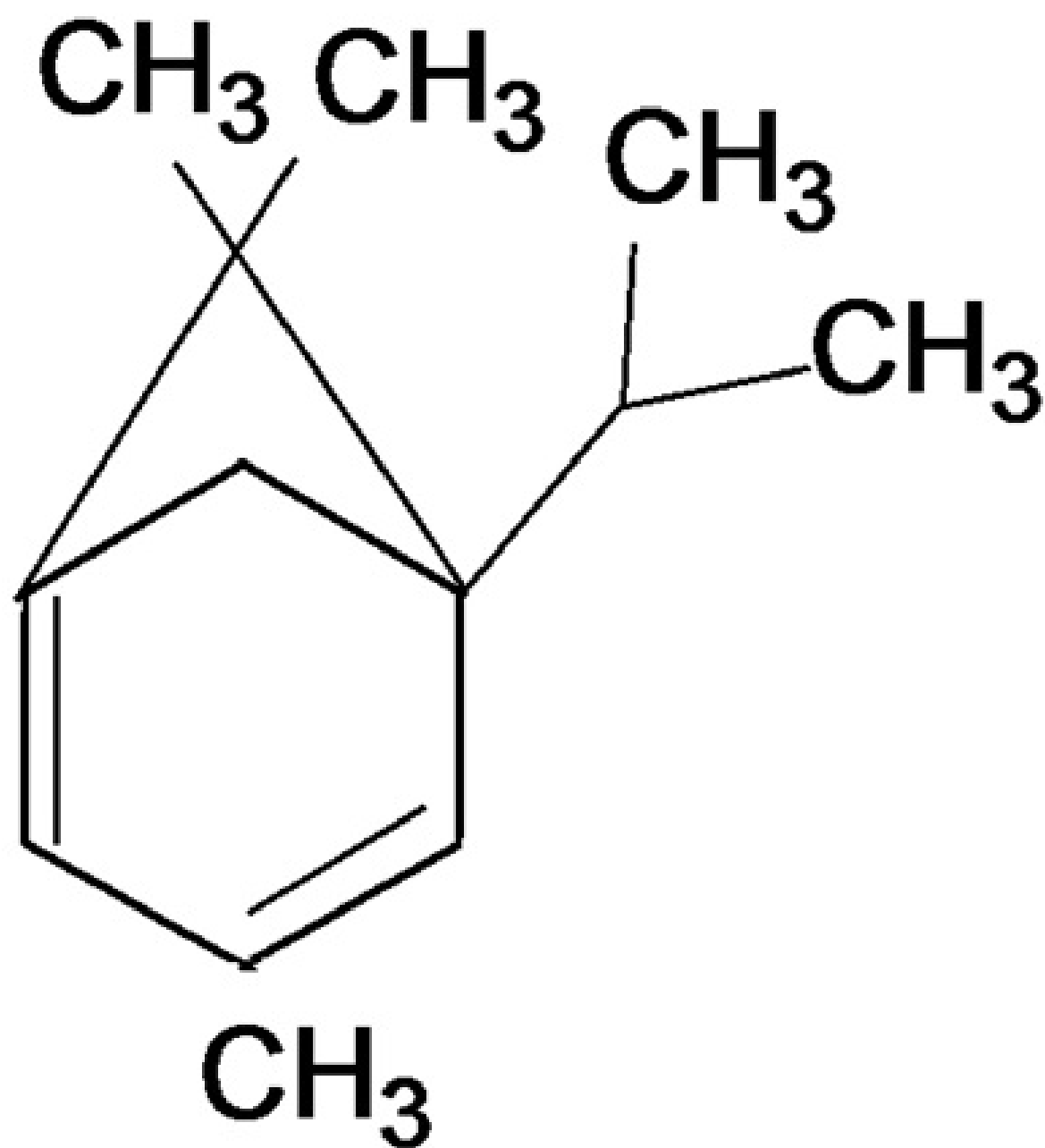
Número: 4096360-											
3	Solicitantes										
<table><tr><td>Apellidos - Nombres o Razón Social</td><td>Tipo</td><td colspan="2">Identificación</td></tr><tr><td>1. JOVENTIS S.A.</td><td>EE</td><td colspan="2">4096360</td></tr></table>				Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación		1. JOVENTIS S.A.	EE	4096360	
Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación									
1. JOVENTIS S.A.	EE	4096360									
4	Datos del Inventor										
Nombre:		REINER VAN TILBORG	Dirección Electrónica:								
			sic@castellanosyco.co								
Dirección:		80, RUE DES ROMAINS, L-8041, STRASSEN, LUXEMBURGO	Domicilio/País de constitución:								
			LUXEMBURGO - LUXEMBOURG - STRASSEN								
Identificación:											
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA									
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT									
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica									
Número:		-									
5	Inventor(es)										
<table><tr><td>Apellidos - Nombres</td><td>Domicilio</td></tr><tr><td>1. VAN TILBORG REINER</td><td>LUXEMBURGO</td></tr></table>				Apellidos - Nombres	Domicilio	1. VAN TILBORG REINER	LUXEMBURGO				
Apellidos - Nombres	Domicilio										
1. VAN TILBORG REINER	LUXEMBURGO										
6	Datos Inventor(es)										
<table><tr><td>País de Residencia</td><td>Departamento/Estado</td><td>Ciudad</td><td>Dirección</td></tr><tr><td>1. LUXEMBURGO</td><td>LUXEMBOURG</td><td>STRASSEN</td><td>80, RUE DES ROMAINS, L-8041, STRASSEN, LUXEMBURGO</td></tr></table>				País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección	1. LUXEMBURGO	LUXEMBOURG	STRASSEN	80, RUE DES ROMAINS, L-8041, STRASSEN, LUXEMBURGO
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección								
1. LUXEMBURGO	LUXEMBOURG	STRASSEN	80, RUE DES ROMAINS, L-8041, STRASSEN, LUXEMBURGO								
7	Datos del Representante Legal / Apoderado										

Nombre:	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:	CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 39779654-			
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/EP2014/069424	Fecha Solicitud:	11/09/2014
Número Publicacion:	WO 2015/036498	Fecha Publicacion:	19/03/2015
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen LUXEMBURGO	Codigo del país LU	(31) No. Solicitud 92277
			(32) Fecha 11/09/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		14	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro			

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

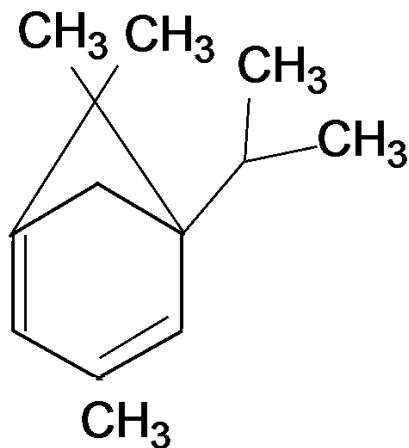
- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



(I)

COMPUESTO ESTIMULADOR DEL COLÁGENO Y LA ELASTINA Y COMPOSICIONES
TÓPICAS QUE COMPRENDEN DICHO COMPUESTO

La presente invención se refiere a una composición cosmética y terapéutica que
 5 comprende un vehículo aceptable y una cantidad dermatológicamente eficaz de un
 compuesto bicíclico de fórmula (I):



Fórmula (I) (JR101)

10 La presente invención también se refiere a un compuesto químico según la reivindicación
 1, un compuesto farmacéutico para uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3, una
 composición tópica según la reivindicación 4, el uso de la composición de la reivindicación
 4 para la elevación de los niveles de colágeno y elastina de la piel de acuerdo con la
 reivindicación 9, el uso de la composición de la reivindicación 4 para el crecimiento del
 15 cabello y/o las uñas, el rejuvenecimiento de la piel y la reparación de la piel y las uñas
 según las reivindicaciones 10 a 12, y una crema según la reivindicación 13.

Son referencias anteriores de la técnica las siguientes:

Gert Kobrichl (documento D1) se refiere a los compuestos Bredt y la regla Bredt,
 20 tetrahedron Angew. Chem. Internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. Lap.
 J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber, January 1, 1970, páginas 71-2744.
 Wilhelm F. Maier et al (documento D2) se refiere a la evaluación y predicción de la
 estabilidad de las olefinas cabeza de puente, Journal of the American Chemical Society,
 vol. 103, no 8, April 1, 1981, páginas 1891-1900.
 25 Ermer et al (documento D3) describe estructuras, energías y reactividades de las olefinas
 cabeza de puente, Zeitschrift für Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie,
 Organische chemie, Tuebingen, vol.32B, no 7, January 1, 1977, páginas 837-839.

Derek L. Ransley (documento D4) se refiere a la alquilación de benceno con 1,2-dicloroalcanos, The Journal of Organic Chemistry, vol. 31, n ° 11, November 1, 1966, páginas 3595-3599.

Shinji Masuda et al (documento D5) describe el efecto de la participación de los átomos de halógeno en alquilación estereoespecífica de Friedel-Crafts, Journal of the Chemical Society, chemical communications, n.º 3, January 1, 1980, páginas 86.

DD 285 092 (documento D6) se refiere a un proceso para mejorar la selección de la alquilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos con 1,2-dihalogenoalcanos.

10 El **colágeno** es una proteína que confiere a nuestra piel su estructura y le da su aspecto de suavidad y juventud. Se compone de tres cadenas proteicas enrolladas entre sí en una triple hélice apretada y funciona como una red que mantiene juntas a las células de la piel. El colágeno se produce continuamente en el organismo, pero a medida que nos hacemos mayores la producción comienza a disminuir. Dado que la producción se ralentiza y la red
15 de colágeno comienza a romperse, la piel es una de las primeras áreas en las que esto se aprecia, con las arrugas y otros signos de envejecimiento. El colágeno constituye aproximadamente el 75 por ciento de nuestra piel. Por lo tanto, el buen aspecto de una piel joven y sana se debe en gran parte a la presencia de niveles de colágeno sano. Por ello, en todo el mundo los expertos en la búsqueda de la belleza investigan nuevas
20 maneras de aumentar los niveles de colágeno y reparar el deterioro sufrido por el colágeno y algunos llegan incluso a inyectar proteínas de colágeno en la piel para rellenar las arrugas y aumentar el volumen de los labios. Sin embargo, muchos intentos para estimular el colágeno han fracasado o tienen solo efectos menores. También, incluir colágeno animal en cremas cosméticas puede dar lugar a efectos secundarios dañinos
25 (por ejemplo, Curcio y Parish, 2009).

La **elastina** es otra proteína que se encuentra en la piel y en tejidos del cuerpo. Ayuda a mantener la piel flexible, pero firme, proporcionando una reacción de rebote si se tira de la piel. Si hay elastina suficiente en la piel, esta volverá a su forma normal después de tirar de ella. También ayuda a mantener la piel suave, ya que se estira para permitir
30 actividades normales como flexionar un músculo o abrir y cerrar la boca para hablar o comer. A medida que las personas envejecen, la elastina por lo general disminuye, lo que resulta en una piel arrugada o dada de sí. La elastina también se utiliza como un ingrediente en los productos "anti-envejecimiento" para el cuidado de la piel. Estas proteínas sin embargo no son de origen humano; normalmente se recogen de vacas o
35 aves y en teoría deberían conllevar una mejor elasticidad de la piel. Sin embargo, estos productos para la piel han demostrado tener poco efecto sobre la elasticidad de esta.

Pueden formar un recubrimiento sobre la piel que la ayude a mantener mejor la humedad, pero no proporcionarán más flexibilidad. En los productos de cuidado de la piel, esta proteína no penetra en la capa de la piel, lo cual sería necesario para hacerla más elástica.

5

Por lo tanto, la protección o la estimulación del colágeno y/o la elastina de la piel *in vivo* permitirían proteger o restaurar el aspecto de la piel, su flexibilidad y juventud, y podría prevenir o tratar la pérdida del cabello.

WO 2001087292 describe el uso de la ovotransferrina para conservar el colágeno y la elastina, mientras que WO 2013028266 describe el uso de extractos de *Justicia* 10 *ventricosa*, *Archidendron clypearia* y *Abrus fruticulosus* para estimular la producción de colágeno y elastina, y WO1997018223A1 el uso de compuestos bicíclicos.

Los compuestos bicíclicos son compuestos bien conocidos que tienen dos anillos que pueden estar unidos bien mediante de un enlace entre dos átomos (por ejemplo, la 15 decalina que tiene un enlace C-C compartido entre dos anillos de ciclohexano) o mediante una secuencia de átomos (cabeza de puente) o en un solo átomo (espirocíclico, que forma un compuesto espiro).

Los "compuestos Bredt" son compuestos bicíclicos bien conocidos en las series del canfeno y el pineno en los que los puntos de ramificación de los puentes de carbono (A y 20 B en la figura 1), conocidos como cabezas de puente, no pueden participar en un doble enlace de carbono. Esta regla empírica se conoce como la "regla de Bredt", como comenta Ulf Peters en "Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August 2002", Gert Köbrich en "Bredt Compounds and the Bredt Rule", *Angew. Chem. Internat. Edit* Vol 12 (1973) N°6, y F. A. 25 Neugebauer, en *Chem. Ber*, January 1, 1970, páginas 71-2744.

La "regla de Bredt" se utiliza generalmente para justificar el fracaso en la aplicación de ciertos tipos de reacciones químicas que de otro modo habrían conducido a la formación de sistemas bicíclicos con enlaces π cabeza de puente. Por ejemplo, la regla de Bredt explica el fracaso de algunas formaciones de anhídridos y eliminaciones de hidrohaluros 30 (véanse los compuestos de las figuras 2 y 3).

Sin embargo la regla de Bredt no parece ser válida para los homólogos del compuesto mostrado en la figura 4 ya que se han podido obtener cicloalquenos bicíclicos, ya sea con un doble enlace colocado fuera de la posición de la cabeza de puente (alquenos Bredt) o con un doble enlace en la cabeza de puente (alquenos anti-Bredt) como describe Lease, 35 T.G., et al en "A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins" *J Am Chem Soc* 1993 y también porque existen sistemas de anillos

anti-Bredt en productos naturales, tales como el taxol (Figura 1), cuya síntesis efectuaron Prelog y colaboradores en 1940, y que se aisló como un tipo de compuesto bicíclico [5.3.1] (Figura 7) con una olefina en la posición de la cabeza de puente.

Otra regla muy conocida es la "regla de Fawcett" [ver S Fawcett, *Chem Rev*, 47, 219 (1950)], que establece que, para los biciclo[x.y.z]alquenos, "S" (siendo por ejemplo la suma de los números de átomos puente $S = x + y + z$ igual a 9 para el compuesto representado en la Figura 2, $x = 5$, $y = 3$, $z = 1$) no debe ser menor que nueve, lo que explica la generación frustrada de la estructura B del compuesto de la Figura 8 en favor de la estructura A). Sin embargo, como se describe en R Wiseman, *J Amer. Chem. Soc* 89, 5966 (1967) y *J Amer Chem Soc* 92, 956 (1970) podría haberse sintetizado un biciclo[3.3.1]no-1-eno (Figura 9), una estructura en la que $S = 7$.

Wiseman et al explicaron la aparente incoherencia con la regla de Fawcett mediante la comparación de la tensión de un anillo bicíclico con la tensión de un trans-cicloalqueno. En la Figura 3, por ejemplo, el doble enlace es exocíclico al anillo ab pero endocíclico a los anillos ac y bc. En otras palabras, el doble enlace se puede ver como Trans en el anillo ac y Cis en el anillo bc (Figura 10). Según estos hallazgos, Wiseman postuló que se forma un doble enlace en la cabeza de puente de manera que es Trans en el mayor de los dos anillos donde es endocíclico. Todas las olefinas cabeza de puente aislables están contenidas en una unidad de trans cicloalquenos de al menos ocho átomos de carbono. Cuando el anillo que contiene trans alquenos es de seis o siete miembros, se predice que las olefinas cabeza de puente no son observables a temperatura ambiente. Por desgracia, esta regla de las Trans olefinas no distingue entre compuestos isómeros. Hasta la fecha el postulado de Wiseman es la referencia aceptada para predecir dónde se va a formar el doble enlace en un sistema bicíclico.

Los compuestos Bredt se presentan como compuestos inestables. Por ejemplo, Gert Köbrich muestra que los compuestos cabeza de puente que tienen una suma S de números de átomos puente menor que 7 son inestables, pero a esta conclusión se llegó porque estos compuestos no son capaces, como productos intermedios, de reaccionar en determinadas reacciones químicas.

Sin embargo, se puede predecir la estabilidad de los compuestos cabeza de puente mediante el cálculo de la energía de tensión de la olefina (TO), como describen Wilhelm F. Maier et al en *Journal of the American Chemical Society*, vol. 103, no 8, April 1, 1981, páginas 1891-1900, y se pueden valorar las reactividades de los compuestos cabeza de puente, como describen Ermer et al en "Structures, energies and reactivities of bridgehead olefins", *Zeitschrift für Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen*, vol.32B, no 7, January 1, 1977 páginas 837-839.

Por lo tanto, obtener compuestos cabeza de puente estables puede ser un problema que hace hincapié en la necesidad de utilizar las condiciones adecuadas para la reacción química, en especial para el compuesto bicíclico aromático, conociendo algunos productos obtenidos mediante la reacción del benceno con 1,2-dicloroalcanos (Derek L. Ransley en *Journal of organic chemistry*, vol. 31, n.º 11, November 1, 1966, páginas 3595-3599), el efecto de la participación de los átomos de halógeno en alquilaciones estereoespecíficas Friedel-Crafts (Shinji Masuda et al en *Journal of the chemical society, chemical communications*, n.º 3, January 1, 1980, páginas 86) y la mejora de la selección en la alquilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos con 1,2-dihalogenalcanos (DD 285 092).

En cuanto al modo de preparación del compuesto, es evidente a partir de los documentos D4, D5 y D6 que cuando reacciona el 1,2-dicloropropano con tolueno bajo esas condiciones de reacción, el compuesto obtenido mediante dicha reacción es diferente del compuesto de la presente invención, es decir, del compuesto de fórmula (I), ya que no se forma ningún puente, sino el producto dialquilado.

Resumen de la invención:

El compuesto químico de la presente invención se define en la reivindicación 1, el compuesto farmacéutico para su uso se define en las reivindicaciones 2 y 3, la composición tópica se define en la reivindicación 4, el uso de la composición para la elevación de los niveles de colágeno y elastina en la piel se define en la reivindicación 9, el uso de la composición para el crecimiento del cabello y/o de las uñas, el rejuvenecimiento de la piel y la reparación de la piel y/o las uñas se define en las reivindicaciones 10 a 12, la crema (composición tópica) se define en la reivindicación 13.

La presente invención proporciona una solución que no presenta los inconvenientes de la técnica anterior.

La presente invención proporciona una solución para la prevención o tratamiento de la piel contra las quemaduras por calor y/o químicas, las escaldaduras y/o la alopecia.

La presente invención proporciona un compuesto alternativo para su uso como cosmético o como agente terapéutico para la prevención o tratamiento de la piel contra las quemaduras por calor y/o químicas, las escaldaduras y/o la alopecia.

La presente invención proporciona un nuevo compuesto bicíclico como compuesto activo y una composición que incluye dicho principio activo, para la protección o la estimulación del colágeno y la elastina en la piel humana o animal.

El compuesto activo cosmético de la fórmula I de la presente invención (JR101) es único en esta manera de estimular los propios niveles de colágeno y de elastina de una manera natural. Por otra parte, está diseñado para reparar los niveles de colágeno en la piel envejecida, hasta el 100% de su valor original juvenil, en un corto período de tiempo. Usando esta fórmula cosmética, el solicitante ha fabricado una crema cosmética diseñada para aumentar los niveles de elastina y colágeno de la piel facial hasta el 100% de su valor original en un plazo de 6 a 10 semanas para las personas de 50-70 años de edad.

El efecto técnico de la presente invención es proporcionar una nueva composición tópica para aumentar los niveles de colágeno y elastina en la piel. El efecto del compuesto de la fórmula (I) es elevar los niveles de colágeno y elastina de la piel. El efecto visual del compuesto de la fórmula (I) es también aumentar el crecimiento del cabello, rejuvenecer la piel y repararla, en particular las quemaduras cutáneas por calor o por sustancias químicas. Como la piel y el cabello están interrelacionados, el aumento de colágeno y elastina en el cuero cabelludo también ha demostrado aumentar el crecimiento del cabello.

No se ha encontrado ninguna técnica anterior pertinente que use el compuesto de la fórmula (I) en una composición cosmética.

La aplicación de la composición de la presente invención se ha de considerar como un cosmético y también como un tratamiento terapéutico del cuerpo humano que implica un aspecto terapéutico debido al efecto profiláctico que está indisolublemente unido al uso cosmético.

El problema que la presente invención debe resolver se puede considerar que es proporcionar un compuesto alternativo estable a temperatura ambiente para su uso como un cosmético o como un agente terapéutico (medicamento) en una composición tópica.

La solución al problema es utilizar el compuesto de la fórmula (I) que es estable a temperatura ambiente y que no presenta los inconvenientes de la técnica anterior.

La técnica anterior no sugiere utilizar al menos cinco secuencias de incubación, siendo una secuencia un cambio de temperatura de 4 °C a -80 °C con 30 minutos de incubación, de -80 °C a 40 °C con 30 minutos de incubación y de 40 °C a -80 °C de nuevo con 30 minutos de incubación.

La presente invención se comprenderá mejor con las figuras adjuntas:

La Figura 1 representa una imagen de ecografía de alta resolución de una estructura cutánea que sufre fotoenvejecimiento, donde el colágeno desorganizado aparece como áreas oscuras en la dermis superior.

La Figura 2 representa una ecografía de alta resolución de una piel tratada por el compuesto según la invención, en la que la matriz de colágeno tiene una mayor intensidad y la piel tiene una superficie más suave.

La Figura 3 representa las puntuaciones medias del colágeno en función de las variables tiempo y grupo de edad.

La figura 4 representa los sistemas anulares canfano y pinano del documento D1.

La figura 5 representa un primer ejemplo de la regla de Bredt del documento D1.

La figura 6 representa un segundo ejemplo de la regla de Bredt del documento D1.

La Figura 7 representa la molécula de taxol y un compuesto bicíclico de tipo [5.3.1] del documento D1.

La figura 8 representa una descarboxilación de β -retorcidos (documento D1).

La Figura 9 representa un esquema de reacción para la formación de un biciclo[3.3.1]no-1-eno.

La Figura 10 representa un cicloalqueno genérico (A) y un biciclo[3.3.1]no-1-eno (B).

La Figura 11 representa la modelización del 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno (el compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

La Figura 12 es un diagrama de estabilidad de JR101s incorporado o no a una composición tópica. La curva roja muestra el perfil de HPGC de JR101s a 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 °C. La curva verde muestra el perfil de HPGC de la crema (con JR101s) a 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 °C. La curva azul muestra el perfil de HPGC de la crema (sin JR101s) a 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 °C.

La Figura 13 muestra alopecia en el día 0 (primer plano del área superior de la cabeza - sujeto femenino que perdió todo el pelo del cuerpo después de un trauma).

La Figura 14 representa la alopecia después de 4 meses de la misma persona de la figura 13 después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I) de la presente invención (se muestra el crecimiento del pelo).

La Figura 15 representa la alopecia después de 4 meses (nuevo cabello coloreado manualmente) de la misma persona que la figura 13 después del tratamiento con el compuesto de fórmula (I) de la presente invención (se muestra el crecimiento del pelo).

La Figura 16 representa un varón con calvicie en el día 0 (calva completa y cabello gris muy fino).

La Figura 17 representa el mismo sujeto de la figura 16 después de 6 meses de tratamiento con el compuesto de fórmula (I) de la presente invención (se muestra el crecimiento del cabello).

La Figura 18 representa un varón con calvicie el día 0

La Figura 19 representa el mismo varón que en la figura 18 después de 6 meses de tratamiento con el compuesto de fórmula (I) de la presente invención

La Figura 20 muestra una representación del cromatograma del tolueno. La flecha negra corresponde a la salida de tolueno de la columna. Los otros picos después del pico del tolueno corresponden a contaminantes.

La Figura 21 muestra una representación del espectro de masas del tolueno.

La Figura 22 muestra una representación del cromatograma del tolueno y el benceno. Esta experiencia confirma el porcentaje de pureza del tolueno utilizado en la producción de JR101s. Detectamos benceno y otros contaminantes (la cantidad de contaminantes es inferior al 1%).

La Figura 23 muestra una primera representación del cromatograma de los reactivos (1,2 dicloro-propano y tolueno) y del compuesto de la presente invención (JR101s).

La Figura 24 muestra una segunda representación del cromatograma del compuesto de la presente invención (JR101s).

La Figura 25 muestra un espectro de masas del compuesto de la presente invención (JR101s).

La Figura 26 representa un diagrama que muestra el crecimiento del cabello a lo largo de los meses (por ejemplo, después de 1 mes en el 47% de los pacientes que usaron la crema de la presente invención se produjo nuevo crecimiento del cabello).

La Figura 27 representa un diagrama que muestra la pérdida de cabello a lo largo de los meses.

La Figura 28 representa un diagrama que muestra la salud de los cabellos a lo largo de los meses.

La Figura 29 representa un diagrama que muestra el aumento en el color del cabello a lo largo de los meses.

La Figura 30 representa un diagrama que muestra el crecimiento del cabello en pacientes calvos a lo largo de los meses.

La Figura 31 representa un diagrama que muestra el crecimiento del cabello en pacientes con calvicie a lo largo de los meses.

La Figura 32 representa un diagrama que muestra el espesor del cabello a lo largo de los meses.

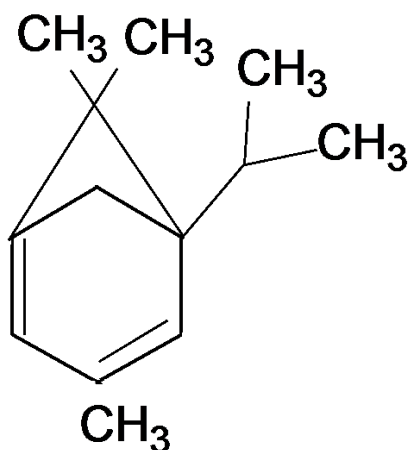
La figura 33 representa un diagrama que muestra la renovación del color del cabello a lo largo de los meses.

Descripción detallada de la invención:

El compuesto de acuerdo con la presente invención es el 3,6,6-trimetil-5- propan-2-il) biciclo [3.1.1]hepta-1,3-dieno (JR101s) de Fórmula (I).

El compuesto de acuerdo con la invención es un compuesto anti-Bredt que resulta que se
5 puede obtener por reacción química y que es estable a temperatura ambiente.

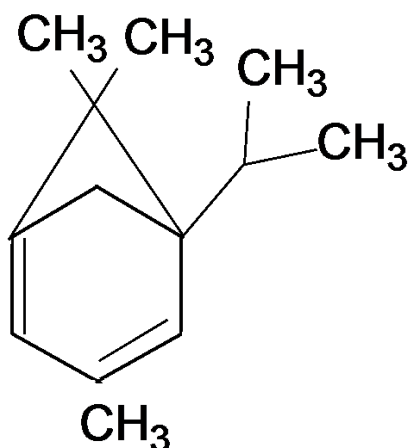
La presente invención se refiere a un compuesto químico, un compuesto farmacéutico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto cosmético de Fórmula (I):



Fórmula (I) (JR101s).

El compuesto de la Fórmula (I) se utiliza (ex vivo) en el tratamiento de la piel de un
10 paciente con quemaduras por calor y químicas o escaldaduras.

La presente invención se refiere también a una composición tópica cosmética/farmacéutica (por ejemplo una crema) que incluye un vehículo cosméticamente/farmacéuticamente aceptable y una cantidad dermatológicamente eficaz de un compuesto químico de Fórmula (I):



15

Fórmula (I).

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención además aumenta los niveles de colágeno (efecto anti-envejecimiento) en el cuerpo, por lo que también se puede utilizar como un medicamento:

La presente invención se refiere a una composición que incluye una concentración
5 farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para su uso como un medicamento.

La presente invención se refiere también a una composición que incluye una concentración farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para su uso en la curación y el tratamiento de las quemaduras por calor (fuego) y las quemaduras químicas
10 (ácido) o escaldaduras (quemaduras con fluidos calientes).

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para uso en medicina (como un medicamento) particularmente para el tratamiento de lesiones de la piel, es decir, contra quemaduras por calor o químicas o escaldaduras de la piel.

15 La presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (I) para uso cosmético para el crecimiento del cabello.

La presente invención se refiere a una composición que contiene al menos una cantidad dermatológicamente eficaz del compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable (por ejemplo aceite de oliva o aceite de jojoba). La presente invención no se limita al aceite de
20 oliva y al aceite de jojoba.

Según realizaciones particulares, la composición de la invención contiene uno o una combinación adecuada de cualquiera de las siguientes características:

la composición de la presente invención puede incluir/contener de 0,1% a 20% en peso, de 0,2% a 19% en peso, de 0,3% a 17% en peso, de 0,4% a 16% en peso, de 0,5% a
25 15% en peso, de 0,6% a 14% en peso, de 0,7% a 13% en peso, de 0,8% a 12% en peso, de 0,9% a 11% en peso, de 1% a 20% en peso, de 2% a 19% en peso, de 3% a 17% en peso, de 4% a 16% en peso, de 5% a 15% en peso, de 6% a 14% en peso, de 7% a 13% en peso, de 8% a 12% en peso, de 9% a 11 % en peso, de 9% a 10% en peso, de 10% a 11% en peso, de 12% a 14% en peso, de 0,1% a 30% en peso, de 0,1% a 40% en peso,
30 de 0,1% a 50% en peso, de 0,1% a 60% en peso, de 0,1% a 70% en peso, de 0,1% a 80% en peso, de 0,1% a 90% en peso, de 0,1% a 99% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 50% en peso, 1% a 60% en peso, 1% a 70% en peso, 1% a 80% en peso, 1% a 90% en peso, 1% a 99% en peso, 10% a 20% en peso, 10% a 30% en peso, 10% a 40% en peso, 10% a 50% en peso, 10% a 60 % en peso,
35 10% a 70% en peso, 10% a 80% en peso, 10% a 90% en peso, 10% a 99% en peso del compuesto dermatológicamente eficaz de fórmula (I) (JR101s).

Otros intervalos adecuados también pueden ser los siguientes:

0,001% a 0,01% en peso, de 0,001% a 0,02% en peso, de 0,001% a 0,03% en peso, de 0,001% a 0,04% en peso, de 0,001% a 0,05% en peso, de 0,001% a 0,06% en peso, de 0,001% a 0,07% en peso, de 0,001% a 0,08% en peso, de 0,001% a 0,09% en peso, de 0,001% a 0,1% en peso, de 0,001% a 0,2% en peso, de 0,001% a 0,3% en peso, de 0,001% a 0,4 % en peso, de 0,001% a 0,5% en peso, de 0,001% a 0,6% en peso, de 0,001% a 0,7% en peso, de 0,001% a 0,8% en peso, de 0,001% a 0,9% en peso, de 0,001% a 1% en peso, de 0,001% a 2% en peso, de 0,001% a 3% en peso, de 0,001% a 4% en peso, de 0,001% a 5% en peso, de 0,001% a 6% en peso, de 0,001% a 7% en peso, de 0,001% a 8% en peso, de 0,001% a 9% en peso, de 0,001% a 10% en peso, de 0,001% a 11% en peso, de 0,001% a 12% en peso, de 0,001% a 13% en peso, de 0,001% a 13% en peso, de 0,001% a 14% en peso, de 0,001% a 15% en peso, de 0,001% a 16% en peso, de 0,001% a 17% en peso, de 0,001% a 18% en peso, de 0,001% a 19 % en peso, de 0,001% a 20% en peso del compuesto eficaz de fórmula (I).

La composición de la presente invención incluye/contiene de 0,001% a 99,9% en peso, preferiblemente de 0,1% a 99,9% en peso, más preferiblemente de 0,1% a 50% en peso, más preferiblemente de 0,1% a 20% en peso, incluso más preferiblemente de 0,1 % a 15% del compuesto eficaz de fórmula (I).

Los valores de cualquier intervalo mencionado en la presente invención se pueden combinar con cualquier otro intervalo mencionado para formar un nuevo intervalo.

El vehículo aceptable de la composición de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido erúcico, ácido eicosenoico, ácido docosenoico, ácido oleico y ácido linoleico.

La composición de la presente invención es un compuesto tópico anti-envejecimiento para aplicación a la piel humana definida para incluir de forma activa, al menos, las siguientes categorías de ingredientes anti-envejecimiento: reparación del ADN, reparación celular, anti-arrugas, anti-enrojecimiento, anti-pigmento, anti daños por UV, anti-oxidante, reparación de la barrera, características emolientes/hidratantes, pro-colágeno, anti-lesiones anormales de la piel y reversión de daños por rayos UV.

La composición de la presente invención comprende:

- Producto A: compuesto de fórmula (I): de 0,1% a 99,9% en peso
- Vehículo aceptable (aceite de base = por ejemplo aceite de jojoba o aceite de oliva): de 0 a 99,9% en peso
- Agua: de 0 a 99,9% en peso

- Emulsionante (Tefose® 2000): de 0 a 50% en peso
- Propilenglicol: de 0 a 99,9% en peso.

La composición preferida de la presente invención incluye:

- 5 - Producto A: compuesto de fórmula (I) (diluido 100 veces): 13% en peso
- Vehículo aceptable (aceite de base = por ejemplo, aceite de jojoba o aceite de oliva): 7% en peso
- Agua: 57% en peso
- Emulsionante (Tefose® 2000): 3% en peso
- 10 - Propilenglicol: 20% en peso.

La composición de la presente invención se puede utilizar para elevar los niveles de colágeno y elastina en la piel.

- 15 La composición cosmética de la presente invención se puede usar en cosmética para el crecimiento del cabello.

La composición terapéutica de la presente invención se puede utilizar para el rejuvenecimiento y la reparación de la piel.

La composición de la presente invención se puede usar cosméticamente/terapéuticamente para el rejuvenecimiento y reparación de las uñas.

- 20 La composición de la presente invención puede reparar daños en las uñas causadas por un hongo y también puede tratar terapéuticamente la destrucción de la uña por el hongo.

La composición de la presente invención se puede utilizar como una crema para uso cosmético y / o uso terapéutico.

- 25 La presente invención se refiere a una crema terapéutica/cosmética que contiene el compuesto de fórmula (I).

La aplicación de la composición de la presente invención se debe considerar como una aplicación/uso cosmético (crecimiento del cabello y las uñas) y también como un tratamiento terapéutico (rejuvenecimiento de piel y uñas y reparación de piel y uñas incluyendo el daño por hongos) del cuerpo humano, lo que implica un aspecto terapéutico debido al efecto profiláctico que está indisolublemente unido al uso cosmético.

- 30 La presente invención se refiere también a un método para prevenir o tratar terapéuticamente enfermedades por lesiones en la piel como quemaduras por calor y químicas o escaldaduras en un paciente humano o animal, que consiste en:

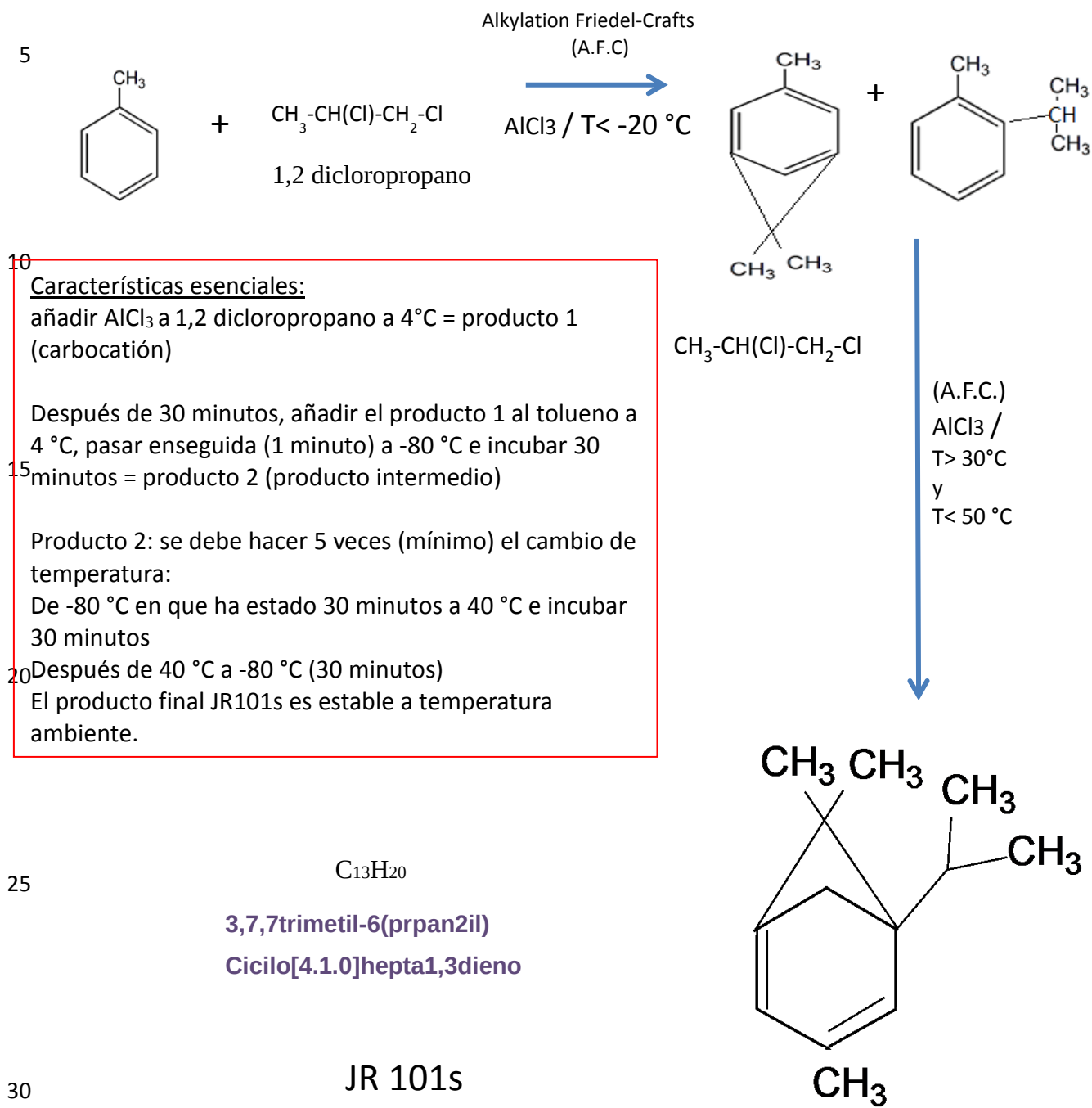
- 35 Administrar al paciente que lo necesita una composición que incluye de 0,1% a 99,9% en peso del compuesto de fórmula (I), de 0 a 99,9% en peso de un aceite base (por ejemplo,

aceite de jojoba o aceite de oliva), de 0 a 99,9% en peso de agua, de 0 a 50% en peso de Tefose® 2000 (emulsionante), de 0 a 99,9% en peso de propilenglicol.

Síntesis del compuesto de la reivindicación 1:

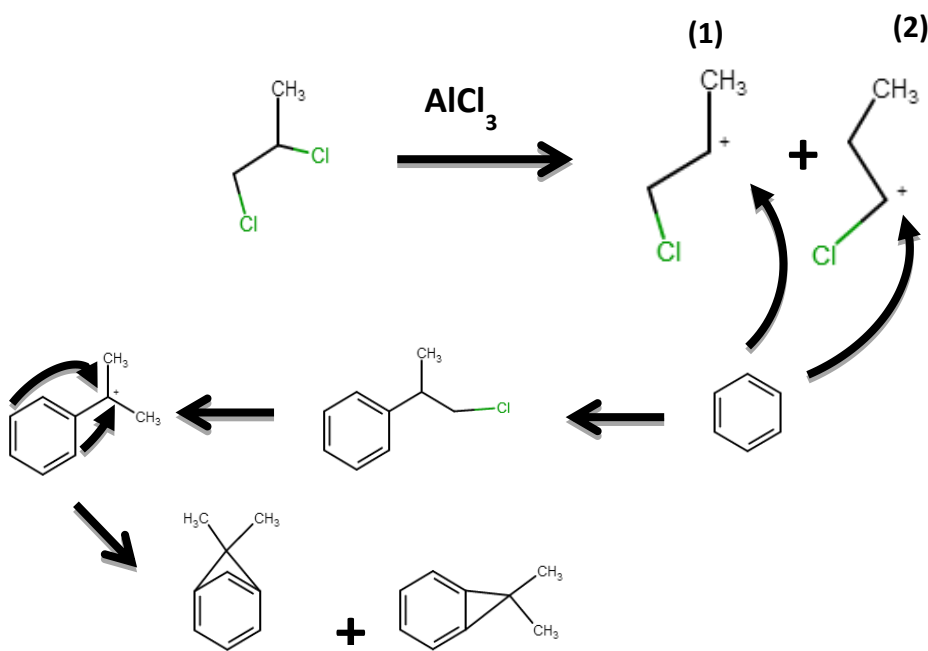
- 5 La persona experta en la técnica sabría cómo fabricar el compuesto de la presente invención gracias a la siguiente información.

El ejemplo de fabricación experimental que sigue es ilustrativo y no limita el alcance de la invención.



Resulta que se podría formar un compuesto con gran tensión con un precursor suficientemente rico en energía que reaccione de manera irreversible y en una sola dirección disponible, y que su aislamiento puede tener éxito si no se producen reacciones posteriores.

El mecanismo de reacción probable de la reacción química que tiene lugar durante la alquilación de Friedel-Crafts se puede resumir con el siguiente esquema.



5

La reacción de los 1,2-dicloroalcanos con el resto de benceno da lugar a dos carbocationes (1) y (2), siendo (1) el más estable, de modo que el principal 1-clorofenilalcano obtenido es el que se muestra en el esquema 2.

Parece ser que las condiciones de reacción utilizadas, sobre todo el ciclo de varios (al menos cinco) variaciones de temperatura de reacción y tiempo como se ha mencionado en la síntesis del compuesto de la presente invención (ver características esenciales de la síntesis) permite la formación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

El compuesto así obtenido se caracterizó por espectrometría de masas mediante la dilución del compuesto en disolventes hidrófobos orgánicos, tales como: hexano y tolueno, disolventes también utilizados como referencias en el análisis de espectrometría de masas. Por ejemplo, la Figura 20 representa el cromatograma obtenido para el tolueno, la flecha corresponde a la elución del tolueno a partir de la columna y otros picos corresponden a contaminantes, y la Figura 21 representa el espectro de masas del tolueno.

Las figuras 22 a 25 representan el cromatograma y el espectro de masas del compuesto de acuerdo con la invención.

El compuesto se cuantificó a partir del consumo de reactivo y los resultados de acuerdo con el área y la altura de cada compuesto analizado se muestran en la Tabla 1, en la que

Índice 3(3) se corresponde con 1,2-dicloropropano, el Índice 5 (5) se corresponde con el tolueno y los Índice 6(6) y 7(7) se corresponden con los productos de la reacción.

Espectro de la espectrometría de masas:

- 5 Con el fin de llevar a cabo la caracterización química del compuesto de la presente invención (es decir, el compuesto **JR101s** de fórmula (I)) se ha llevado a cabo una espectrometría de masas usando disolventes hidrófobos orgánicos tales como: hexano y tolueno. También se utilizaron los disolventes como referencias en estudios de espectrometría de masas.
- 10 **Preparación de las muestras:** el compuesto de la presente invención (JR101s) se diluyó en disolventes hidrófobos y se muestra en la Figura 20, se obtuvieron los cromatogramas y espectros para el compuesto tolueno.
- El tolueno se caracterizó por espectrometría de masas y los resultados se muestran en la Figura 21.
- 15 En la Figura 22 se muestra la caracterización de la reacción del producto implicada en la síntesis de JR101s.
- Por lo tanto, con benceno (de pureza aproximadamente del 99%) se ha llevado a cabo una producción de JR101s y en la Figura 23 se muestran los espectros de los reactivos y productos de la producción de JR101s.
- 20 Los "productos de la reacción" se cuantificaron mediante el consumo de reactivo y los resultados se muestran en la Tabla 1 de acuerdo con el área y la altura de cada compuesto analizado.

Índice	Tiempo	Área	Altura	Resultados	Unidades
1(1)	1,172	28908582	12374897	14,87	%
2(2)	1,229	7730397	5990304	3,977	%
3(3)	1,418	34813348	31586832	17,91	%
4(4)	1,525	58807	42741	0,030	%
5(5)	1,650	122470144	80262648	63,01	%
6(6)	1,767	131652	124777	0,068	%
7(7)	1,825	139490	108874	0,072	%
8(8)	1,955	49797	42902	0,026	%
9(9)	2,691	15868	14469	0,008	%
10(10)	20,075	11985	5212	0,006	%
11(11)	20,371	10883	3151	0,006	%
12(12)	20,460	12298	4057	0,006	%

Tabla 1: Representación del % de la producción de JR101s.

Índice 3(3) corresponde al 1,2-dicloropropano.

Índice 5(5) corresponde al tolueno.

5 Índices 6(6) y 7 (7) corresponden a los productos de la reacción.

Unidad (última columna) corresponde al % de peso molecular de cada reactivo y producto.

Se confirmó por cromatografía de masas la formación de JR101s (ver Figuras 24 y 25).

10 Por lo tanto, se identificó el compuesto de acuerdo con la invención y se pudo cuantificar.

La estabilidad del compuesto de acuerdo con la invención se confirmó mediante cálculos.

El cálculo de la energía del isómero más estable del compuesto 3,6,6-trimetil-5- (propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno se realizó mediante el método DREIDING como se describe en Stephen L. Mayo et al en "DREIDING: A Generic Force Field for Molecular

15 Simulation." *J. Phys Chem.* 1990, 94, 8897-8909.

Los cálculos empíricos de campos de fuerza son los únicos métodos computacionales que permiten la optimización total de todos los isómeros conformacionales de moléculas más grandes. También proporcionan geometrías generalmente fiables y energías, donde se pueden hacer comparaciones con el experimento. Por otra parte, estos cálculos
20 también permiten examinar rápidamente los sistemas actualmente desconocidos, no disponibles, inaccesibles o experimentalmente imposibles. Los cálculos de campos de fuerza empíricos se refieren al estado fundamental y sólo reflejan la estabilidad termodinámica.

De acuerdo con los valores calculados de tensión de la olefina, TO, se prevé que el
25 biciclo[1.1.1] pent-1-eno (2) de la tabla II de [4] sea observable, mientras que (10) no. En cuanto a la regla de Wiseman "cuando el anillo trans que contiene alqueno es de siete o seis miembros, se prevé que no sean observables olefinas cabeza de puente a temperatura ambiente", (2) violó esta regla. Lo que nos lleva a la pregunta "¿son estas reglas aplicables a otros tipos de olefinas tensas? Por desgracia, no siempre [4]".

30 En nuestra invención (10) será homólogo del compuesto 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno, pero no similar y por tanto no pueden obedecer absolutamente a la misma regla. Para apoyar esta afirmación, se realizó un análisis del compuesto 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno en el sitio web chemicalize.org.

35 El sitio nos da las propiedades del compuesto de 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno como se indica a continuación.

Las propiedades del 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1] hepta-1,3-dieno se estudiaron utilizando la herramienta de modelado proporcionada por el sitio web chemicalize.org

(<http://www.chemicalize.org/structure/#!/mol=C1C%28C%3DC%28C2%29C%29%28C%28>

5 C%29C%29C%28C1%3D2%29%28C%29C&source=calculate), que da su energía de estabilidad (187,59 kca/mil) y que también da una representación geométrica de la molécula (véase la figura 11). Este modelo muestra además que la molécula no tiene la distribución asimétrica de electrones que se observa generalmente en las moléculas cabeza de puente debido a la tensión en el doble enlace, como que se podría esperar
10 cuando el carbono cabeza de puente se hace más deficiente en electrones conforme la olefina se vuelve más tensa, mientras el carbono exocíclico gana densidad de electrones, polarizando así el enlace. Hay que tener en cuenta que la tensión superficial del compuesto se ve reducida por grupos alquilo relacionados con la disminución de los cambios de entropía asociados a moléculas de bajo peso molecular, como describen S. Bartlett et al. en "Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides". *Chemistry*. 2005 Oct 21;11(21):6277-85 y Li C et al. en "Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers". *J Phys Chem B*. 2006 Apr 6;110(13):6864-70 and Curcio, N.M. et al. in "Injectable fillers: An American perspective". *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279(2009).
15

Se calcularon las tensiones superficiales (γ) del alcano normal alquilado de bajo peso molecular 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno (JR101s) utilizando una estrategia de simulación de dinámica molecular (DM) recientemente
25 propuesta, que se desarrolló de acuerdo con la definición de $\gamma = (\text{diferencial parcial } U / \text{diferencial parcial } \sigma) n, V, S$.

A su vez, el efecto estérico de 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo[3.1.1]hepta-1,3-dieno (JR101s) da lugar a grandes diferencias en la estabilidad configuracional. Las orientaciones del grupo alquilo hacia el ciclohexano conducen a la obtención de una
30 conformación 3D estable.

Se ha evaluado la estabilidad del compuesto de acuerdo con la invención, solo o incorporado a una preparación tópica, (Figura 11) mediante Cromatografía de Gases de Alto Rendimiento (HPGC) en las condiciones de variación, de temperatura y de tiempo mencionados en el esquema de síntesis del compuesto de fórmula (I) de la presente
35 invención y los resultados muestran que el compuesto es estable en el tiempo a temperatura ambiente.

En conclusión, cuando se calcula la energía de Drieding del isómero más estable del compuesto 3,6,6-trimetil-5-(propan-2-il)biciclo [3.1.1] hepta-1,3-dieno, resulta evidente que el compuesto de la presente invención permanece estable a temperatura ambiente. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I), la composición y la crema de la presente invención son

5 estables a temperatura ambiente.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

Se evaluó la eficacia de una composición cosmética según la invención mediante un
5 ensayo clínico a cargo de una empresa de medicina estética denominada Sempervivum.

Veinticuatro voluntarios (22 mujeres y 2 hombres) participaron en este estudio. Los
participantes tenían en promedio 59 años (media (M) = 59 años, desviación estándar (SD)
= 12 años). Para clarificar (M) significa Media (todas las edades suman y se dividen por el
10 número de participantes) y (SD) significa desviación estándar (raíz cuadrada de la
varianza). Siempre se menciona en los artículos científicos cuando se dan
puntuaciones/edades. En este caso, la edad de los participantes es de 59 años con una
desviación media de 12 años.

Los participantes no tenían antecedentes de cirugía estética y afirmaban tener patrones
15 de alimentación y sueño normales.

A fin de evaluar científicamente los niveles de elastina y colágeno de la piel, se utilizó el
DermaLab Combo (Cortex Technology, Dinamarca 2010). El DermaLab Combo ofrece
una alta precisión y reproducibilidad en todos sus parámetros de medición de la piel, lo
20 que es ideal para comparaciones en el tiempo. Una base de datos de clientes incorporada
hace que sea fácil recordar registros anteriores y comparar con las nuevas mediciones. El
combo DermaLab tiene una sonda aparte para medir la elasticidad y las fibras de
colágeno de la piel. Por otra parte, es el único dispositivo de ultrasonidos que permite
realizar mediciones exactas del colágeno que no tienen paralelo en líneas de productos
25 similares de todo el mundo.

La sonda de colágeno de DermaLab® es un ecógrafo de alta resolución específico para
aplicaciones cutáneas. Proporciona imágenes de secciones transversales de la dermis
(véase la Figura 1), que muestran claramente la alteración de la matriz de las fibras de
30 colágeno como resultado del foto-envejecimiento y que puede demostrar cómo este
proceso puede invertirse mediante la estimulación de la producción de colágeno natural.
Cuando se administra la sonda de colágeno en la piel, se toma una imagen ecográfica de
la piel y en función de los reflejos de luz de esta imagen se proporciona una estimación de
la cantidad total de colágeno en esa parte de la piel como una puntuación de intensidad.
35 Las imágenes cutáneas de ecografía se fundamentan en la medición de la respuesta
acústica de la piel, cuando se le envía a esta un pulso acústico. La energía del pulso

acústico es muy baja y no afecta a la piel de ninguna manera. Cuando el pulso acústico transmitido llega a los diferentes límites de las estructuras de la piel de una parte del pulso transmitido se reflejará y la señal volverá y será recogida por la sonda de ultrasonido. La precisión de la medición de la puntuación de colágeno con el DermaLab® en la misma posición en la piel se encuentra dentro del 5%. Las imágenes de secciones transversales representan un análisis de intensidad (amplitud) de estas señales devueltas. La intensidad de la señal recibida se refiere a una escala de colores, donde los colores oscuros representan áreas de la piel con baja reflexión (es decir, ninguno o pequeños cambios en la densidad entre las estructuras en la piel) y los colores brillantes representan áreas con reflexiones fuertes (es decir, cambios significativos en la densidad entre las estructuras). Normalmente la epidermis da una alta intensidad (blanco/amarillento) y la dermis una mezcla de muchos colores. La puntuación de colágeno se calcula como la intensidad media (= amplitud rectificada) de la señal de ultrasonidos recibida dentro del área de la dermis (o, alternativamente, dentro del área "cuadrícula-roja" definida por los cursores izquierdo/derecho de la cuadrícula-roja). Esta medida se basa en una gran línea de investigación que relaciona las imágenes ecográficas de la piel con los niveles de colágeno (De Rigal et al., 1989 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 93, 621-625). La intensidad de las medidas DermaLab® tiene un rango de 0 - 255, donde los niveles de más de 150 no son alcanzables en la práctica debido a que la dermis nunca puede dar una respuesta tan fuerte (sería una imagen toda ella brillante). Por tanto, la puntuación de colágeno se divide por 1,5 y se trunca en 100. Las puntuaciones típicas varían de 5 a 65 puntos. Un aumento en las puntuaciones de intensidad de 10 puntos como resultado de los productos cosméticos se considera un gran efecto terapéutico.

25

La sonda de elastina de la DermaLab® es una sonda de elasticidad de ventosa. Con el fin de asegurar lecturas no sesgadas, la DermaLab® es una sonda ligera que, cuando se pega a la piel usando una etiqueta adhesiva doble, elimina los artefactos de movimiento derivados de sostener la sonda. La unidad permite ajustar el flujo de aire de acuerdo con el lugar de medición y el estado real de la piel. Con la sonda colocada, la presión negativa elevará la piel, y la presión negativa diferencial necesaria para levantar la piel una distancia predeterminada se utiliza como dato de entrada para calcular el módulo de Young (E). Dos parámetros adicionales se presentan para describir la elasticidad de la piel: el tiempo de retracción (R) y la viscoelasticidad (VE), un parámetro que combina tanto la fase de elevación como la fase de retracción en una cifra. Ambos, la puntuación de VE y de (E) son parámetros funcionales de la elasticidad de la piel.

35

La composición tópica que incluye el compuesto de acuerdo con la invención se preparó según el protocolo siguiente. 40 ml de JR101s se añadieron a 4 litros de aceite (aceite de jojoba o aceite de oliva), que da el "producto A". El producto A es una dilución 1/100 de JR101s que está en maceración (opcional) durante 2-3 semanas. (Agitación de la mezcla
 5 5 minutos todos los días). El producto A después de la maceración presenta dos fases (oleosa + acuosa), se recuperó la fase oleosa. Después del análisis, parece que el 90% de total de JR101s sintetizado está presente en la fase oleosa.

La composición de la preparación tópica se muestra en la tabla 2.

- 10 Se explicó a los participantes cómo aplicar el producto cosmético. Cada participante debía aplicarse el producto dos veces al día y no utilizar ningún otro producto cosmético durante todo el estudio que no sea una loción neutra. Se tomó una fotografía de la cara de cada participante, una imagen frontal y dos imágenes de lado (izquierdo y derecho). A continuación, se midieron los niveles de colágeno y de elastina con DermaLab® Combo.
- 15 Se les dio a los participantes un frasco de la composición cosmética (50 ml), una cantidad que sería suficiente para un mes. Después de cada mes, el participante tenía que volver para otro conjunto de fotografías faciales y la medición de los niveles de elastina y colágeno, así como para recibir más crema.
- 20 La medición siempre se iniciaba con la sonda ecográfica para ver los niveles de colágeno. Se analizaron los niveles de colágeno en tres lugares diferentes en la piel, en la frente, la mejilla y el mentón. La sonda se colocaba en la parte específica de la piel y se tomaba una imagen de ecografía. La imagen obtenida de la piel, así como la puntuación de la intensidad de colágeno se almacenaron en el aparato. A partir de entonces, los niveles de
 25 elastina se midieron usando la sonda de elasticidad, en dos lugares de la piel: la mejilla y el mentón. La ventosa se adhería a la piel y se expandía por el mecanismo de bombeo de DermaLab®. Las diferentes puntuaciones de elasticidad se almacenaron en el aparato. Estas medidas se utilizaron para el análisis de datos.

30 **Ejemplo 2:**

Por razones analíticas los participantes se dividieron en cuatro grupos de edad diferentes. En el primer grupo los participantes eran menores de 55 años de edad; en el segundo grupo los participantes tenían una edad comprendida entre 55 y 64 años. En el tercer grupo tenían entre 65 y 74 años de edad y en el cuarto grupo tenían más de 75 años de
 35 edad.

Para evaluar los niveles de colágeno, se realizaron 5 medidas (tiempo de medida: inicio, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses) en tres lugares de la piel (área de medición: frente, mejilla, mentón), con el análisis de la varianza (ANOVA) de las medidas repetidas, siendo la puntuación del colágeno la variable dependiente. Es importante destacar que hubo un efecto principal significativo del tiempo en una prueba F, $F(4,92) = 8,91$, $p < 0,001$. Más específicamente, hubo una tendencia lineal significativa, $F(1,23) = 55,91$, $p < 0,001$. De hecho, en un análisis estadístico se debe efectuar una prueba específica, la prueba F, que se utiliza generalmente para analizar los principales efectos. Con ella se analiza la puntuación media de un grupo en particular (en este caso las puntuaciones al inicio) y cómo se diferencia de otro grupo. Al hacer esto con varios grupos (en este caso, las puntuaciones al comienzo del mes 1, mes 2, etc.) se utiliza la prueba F que proporciona un valor concreto.

Si el valor es 0 no hay ningún efecto. Los valores 4 y 92 indican los grados de variabilidad de la prueba en sí. Es importante saber que el valor de p es un tipo de puntuación de probabilidad. Lo que se hace con la prueba F es ver lo grande que es la probabilidad de obtener estas puntuaciones si no hay mejoría. Un valor de p de 0,05 significa que hay una probabilidad del 96% de que las puntuaciones de un participante entre el momento de la medición 1 y el momento de la medición 2 sean diferentes.

En general se acepta que el efecto es significativo cuando el valor de p es menor que 0,05; $p < 0,001$ significa que tenemos una probabilidad del 99,9% de que las puntuaciones sean superiores en las mediciones posteriores (después de las previas). Este es claramente el caso en la presente invención.

Las puntuaciones del colágeno de los participantes fueron significativamente más altas después de cuatro meses de aplicación de la crema (*Puntuación media de elasticidad (Pme) = 41,9, desviación estándar (DE) = 3,6*), que al comienzo de la prueba (*Puntuación media de elasticidad (Pme) = 28,1, desviación estándar (DE) = 1,6*). Para mayor claridad, (Pme) es la puntuación media de intensidad del colágeno y (DE) es la desviación media de esta. Las puntuaciones medias del colágeno como promedio de todas las áreas sondeadas aumentaron cuatro puntos después de un mes de uso de la crema, ocho puntos después de dos meses, catorce puntos después de tres meses y quince puntos después de cuatro meses.

El efecto principal de la zona de medición también alcanzó significación, $F(2,46) = 18,95$, $p < 0,001$. Las puntuaciones del colágeno fueron más altas en la región del mentón (*Puntuación media de elasticidad (Pme) = 45,3, desviación estándar (DE) = 2,8*), que en la frente o la mejilla (frente: *Puntuación media de elasticidad (Pme) = 29,6, desviación*

estándar (DE) = 1,3; mejilla: Puntuación media de elasticidad (Pme) = 33,9, desviación estándar (DE) = 1,8). El efecto de la interacción tiempo x lugar, sin embargo no fue significativo, $F(8,184) = 0,97$, $p = 0,46$, proporcionando evidencia de que la crema tuvo efectos en el mismo sentido en todos los lugares de la cara. Las puntuaciones medias de las diferentes áreas se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2:

En la tabla 2, se muestran las puntuaciones medias del colágeno (y las desviaciones estándar) al inicio del estudio y después de uno, dos, tres y cuatro meses en las diferentes áreas de medición.

"Pme" significa "puntuación media de elasticidad"

"DE" significa "desviación estándar"

	Inicio		1 mes		2 meses		3 meses		4 meses		Diferencias	
	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE
Frente	23	2	28	4	29	3	32	3	36	4	13*	3
Mejilla	27	2	29	2	35	4	37	3	42	5	15*	3
Mentón	35	2	39	4	43	4	59	3	59	6	15*	4

* Significativo con $p < 0,05$

Posteriormente se realizó un ANOVA en el que se incluyó la variable grupo de edad como factor entre sujetos. El efecto del tiempo siguió siendo significativo, $F(4,80) = 6,71$, $p < 0,001$. Sin embargo, no hubo ningún efecto principal del grupo de edad, $F(3,20) = 0,19$, $p = 0,90$. Los participantes no tuvieron puntuaciones significativamente más bajas de colágeno en función de su edad. Esto podría ser debido al bajo número de participantes y la heterogeneidad de las muestras. No hubo ningún efecto de interacción tiempo x grupo de edad (ver Figura 3), ni ningún otro efecto de interacción significativo, $F_s < 1$, $ps > 0,50$. El efecto del tiempo sin embargo fue significativo en los cuatro grupos de edad, lo que demuestra que, aunque hubo pequeñas diferencias en las puntuaciones, el tratamiento fue eficaz en todas las muestras.

Para evaluar la elasticidad de la piel, se realizaron 5 medidas (tiempo: comienzo, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses) en dos áreas de la piel (área de medición: mentón, mejilla) repetidas dos veces (puntuación: E, VE) con el análisis de varianza (ANOVA) de las medidas repetidas en las puntuaciones de elasticidad. Es importante destacar que hubo un efecto principal significativo del tiempo, $F(4,96) = 8,02$, $p < 0,001$. De nuevo se observó

una tendencia lineal significativa, $F(1,24) = 27,87$, $p < 0,001$. Las puntuaciones de elasticidad fueron significativamente más altas después de cuatro meses de aplicación de la preparación tópica (crema) (*Puntuación media de elasticidad (Pme)* = 3,55, desviación estándar $DE = 0,3$) que al comienzo de la prueba (*Puntuación media de elasticidad (Pme)* = 2,75, desviación estándar $DE = 0,3$). Las puntuaciones medias de elasticidad de ambas áreas sondeadas aumentaron 0,3 puntos después de un mes de uso de la preparación tópica (crema), 0,7 puntos después de dos meses, 0,7 puntos después de tres meses y 0,8 puntos después de cuatro meses.

También hubo un efecto principal significativo de la puntuación, las puntuaciones VE son inferiores a las puntuaciones E. Sin embargo, no hubo ningún efecto principal del lugar. Más importante, el efecto de la interacción del tiempo x lugar no fue significativo y tampoco lo fue el efecto de la interacción de tres vías, $ps > 0,50$. Las puntuaciones medias de las diferentes áreas se recogen en la Tabla 3.

15

Tabla 3.

20 *En la tabla 3 se muestran las puntuaciones medias de elasticidad y las desviaciones estándar al inicio del estudio y después de uno y dos meses en las diferentes áreas de medición.*

"Pme" significa "puntuación media de elasticidad"

"DE" significa "desviación estándar"

25 (E) es el módulo de Young. (VE) es la viscoelasticidad.

	Inicio		1 mes		2 meses		3 meses		4 meses		Diferencia	
	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE	Pme	DE
VE-mejilla	0,8	0,2	1,2	0,4	1,3	0,1	1,2	0,3	1,3	0,4	0,5	0,3
E -mejilla	4,4	1,1	4,6	1,0	5,2	1,0	5,1	0,6	5,5	0,9	1,1*	1,0
VE -mentón	0,7	0,1	0,8	0,2	1,1	0,3	1,1	0,1	1,1	0,3	0,4	0,2
E -mentón	5,1	0,9	5,4	1,0	6,1	1,3	6,1	1,0	6,3	1,2	1,2*	1,1

* Significativo con $p < 0,05$

5

De acuerdo con el análisis de las puntuaciones de colágeno, se efectuó un ANOVA en el que se utilizó la variable grupo de edad como factor dentro de los sujetos. El efecto del tiempo fue de nuevo significativo, $F(4,84) = 8,56$, $p < 0,001$. No hubo un efecto principal del grupo de edad, $F(3,21) = 1,78$, $p = 0,18$. Los participantes no tuvieron puntuaciones significativamente más bajas de elastina en función de su edad. Esto podría ser debido al bajo número de participantes y a la heterogeneidad de las muestras. Es importante destacar que no hubo efecto de la interacción de tiempo x grupo de edad, $F(12,84) = 0,87$, $p = 0,58$. La intervención no tuvo un efecto diferencial relacionado con la edad de los participantes.

15

Las imágenes del colágeno de la piel se muestran en las figuras 1 y 2. De acuerdo con los datos, las imágenes después del tratamiento muestran un aumento significativo de la intensidad. Parece ser que hay fibras de colágeno más interconectadas en la dermis de la piel. Además, las partes que representan el colágeno parecen estar más conectadas y más cerca de la capa epidérmica.

20

Se prevé una disminución de las arrugas faciales, pero no se pudo evaluar con precisión usando las imágenes faciales de los participantes. Se deben realizar más estudios.

25

El crecimiento del cabello también se evaluó en un participante de 85 años de edad que sufría pérdida y adelgazamiento del cabello. Esta persona se aplicó la preparación tópica

(crema) en la base del cuero cabelludo por encima de la frente durante 6 meses. El análisis posterior mostró que el cabello se volvía sano y grueso a los 3 meses.

Los hombres con DHT debido al adelgazamiento del cabello se aplicaron una pulverización de la composición de la presente invención (JR101) durante 2 meses en la zona de adelgazamiento de la parte posterior del cuero cabelludo. El cabello comenzó a crecer más grueso y más abundante después de 2 meses.

Las quemaduras cutáneas se evaluaron en un técnico de laboratorio que se había quemado ambas manos. Una mano se trató durante un mes con la composición de la presente invención (JR101), y la otra no. Después de un mes la mano tratada con JR101 desarrolló una piel nueva lisa. Sin embargo la otra, no tratada, desarrolló callosidades.

Discusión

En un estudio de cuatro meses se investigaron los niveles de elastina y colágeno de la piel así como la eficacia del compuesto de la presente invención (JR 101) en una composición tópica (crema) sobre estos niveles. Los resultados indican que la composición tópica es altamente eficaz en la estimulación de los niveles de colágeno y elastina de la piel en diferentes lugares de la cara. Los efectos sobre la piel parecen persistir al menos durante los dos primeros meses y parecen observarse en todos los grupos de edad. Los efectos sobre los niveles de colágeno después de dos meses son del orden de 8 puntos de intensidad, lo que supone un aumento del 30% del colágeno en comparación con el momento inicial. Después de cuatro meses el aumento fue de un máximo de 15 puntos o del 55% en el colágeno en comparación con el valor inicial. Los efectos en los niveles de elastina después de dos meses son del orden de 0,7 puntos de elasticidad, es decir, un aumento del 25% de la elastina en comparación con el momento inicial. Después de cuatro meses los niveles de elastina se elevaron un 28% en comparación con el valor inicial.

De este aumento de los niveles de elastina y colágeno debe seguirse el efecto de la composición tópica en la reducción de las arrugas. Este debería comenzar inmediatamente después de iniciar el tratamiento, sin embargo, como las fibras de colágeno se fabrican dentro de la piel, hay que esperar un tiempo a que esas fibras se conecten y lleguen a la superficie de la piel. Debería ser evidente un gran efecto sobre la piel después de unos tres o cuatro meses.

Ejemplo 3:

Veinte voluntarios (8 mujeres) participaron en este estudio. La edad promedio de los participantes fue de 54 años (DE = 11 años). Los participantes no tenían antecedentes de implante de pelo y tenían modelos de alimentación y sueño normales.

Los participantes primero leyeron y firmaron un consentimiento informado en el que
5 habían obtenido información sobre el producto para la regeneración del cabello. Recibieron información de que este producto JR101s se ha diseñado para aumentar el crecimiento del cabello, que es a base de compuestos naturales y que el uso del producto no tendría efectos nocivos. Los participantes recibieron instrucciones explícitas sobre
10 cómo utilizar el producto y se les pidió que se aplicaran el producto al menos una vez al día en su cuero cabelludo y que no utilizaran otros productos para el crecimiento o regeneración del cabello durante todo el estudio.

Con el fin de medir el crecimiento del cabello, su espesor y la regeneración del color los participantes tenían una sesión al mes para detectar su progreso. En esta sesión se tomaban fotos para medir y contar el aumento real del cabello y se cumplimentaban
15 cuestionarios para sondear los efectos del uso del producto.

Los cuestionarios tenían 14 preguntas y se inspiraban en el cuestionario del crecimiento del cabello de Barber (1998). Los participantes respondieron sí o no a cada pregunta. Las dos primeras preguntas fueron: “¿Notó crecimiento de nuevo cabello durante el mes pasado?” y “¿notó crecimiento de cabello desde el inicio del tratamiento?”. Las siguientes
20 dos preguntas eran similares para la caída del cabello: “¿Notó nueva caída del cabello durante el mes pasado/desde el inicio del tratamiento?” La sexta pregunta era: “¿Notó más la caída del cabello que antes desde el inicio del tratamiento?” A continuación, los participantes respondían a las preguntas: “¿Notó que los cabellos eran más gruesos durante el mes pasado / desde el inicio del tratamiento?” y “¿Notó que sus cabellos
25 estaban más sanos durante el mes pasado / desde el inicio del tratamiento?”. En las cuestiones décima y undécima se preguntaba si los cabellos eran menos frágiles durante el mes pasado / desde el inicio del tratamiento. En las últimas cuestiones se preguntaba si habían notado cada vez más color en el cabello y si se volvieron menos grises / blancos durante el mes pasado / desde el inicio del tratamiento.

30

Las preguntas trataban una serie de cuestiones y se dirigían a sondear diferencias observables, tanto durante el último mes como desde el inicio del tratamiento. En primer lugar, se examinaron los resultados para el crecimiento y la pérdida del cabello, luego los hallazgos relacionados con la salud del cabello y la fuerza y grosor, y por último, la
35 evidencia del cambio de color.

El crecimiento del cabello se sondeó con dos preguntas diferentes. En la Figura 26 se presentan los datos para el crecimiento observable del cabello, para el crecimiento del cabello durante el mes pasado y desde el inicio del tratamiento. Después de 1 mes de tratamiento el 47% de los participantes observó que crecían nuevos cabellos. Después de
5 6 meses de tratamiento, el 94% de los participantes había observado crecimiento del cabello.

Se hicieron preguntas de sondeo para la pérdida del cabello acerca de si los participantes habían observado si alguno de los nuevos cabellos se había caído y si la caída del cabello había aumentado desde el inicio del tratamiento. Durante todo el curso del tratamiento, el
10 14% de los participantes habían observado que algunos nuevos cabellos se habían caído. El 20% de los participantes indicó que en algún momento durante el tratamiento notaron un aumento en la caída de cabello desde el tratamiento. Otras preguntas indicaban que los participantes sentían que esta caída de cabello se debía a que el cabello más sano ocupaba el lugar del viejo y frágil.

15 La figura 27 muestra las respuestas a las preguntas del sondeo sobre la nueva caída de cabello durante el último mes y la mayor caída de cabello desde el inicio del tratamiento. Tenga en cuenta que no se consideraron datos de los dos pacientes con alopecia en estas preguntas, ni en ninguna de las siguientes.

Las preguntas sobre la salud, el grosor y la fragilidad del cabello dieron lugar a respuestas
20 similares con todos los participantes, lo que sugiere que notaban que el cabello se volvía más sano, más grueso y menos frágil. Aproximadamente entre el 85% y el 92% de los participantes había notado un aumento en la salud del cabello, y un cabello más grueso menos frágil durante el tratamiento (Figura 28).

En la última cuestión se preguntó a los participantes si habían notado que su cabello
25 tuviera cada vez más color (por ejemplo, menos cabellos blancos/grises). Para el análisis de las respuestas a estas preguntas sólo se incluyeron los datos de los participantes que tenían el pelo blanco/gris antes del inicio del tratamiento. Los resultados indican que todos los participantes con el pelo blanco/gris notaron un aumento significativo del color durante el curso del tratamiento (Figura 29).

30 Para cada participante se eligió un lugar específico para el análisis del crecimiento del cabello. Por lo general, era una calva o una zona con adelgazamiento del cabello. El crecimiento del cabello se midió contando y calculando la cantidad total de pelos gruesos / finos en el punto específico, sobre la base de la fotografía de análisis digital.

Un primer análisis se hizo con los datos de los participantes calvos, incluyendo los datos
35 del paciente con alopecia. En promedio, los datos proporcionan pruebas claras de que los

pelos finos y los pelos más gruesos de repente comenzaban a crecer en los participantes que no tenían nada de cabello en el lugar sondeado (Figura 30).

En los participantes con calvicie, se investigó el % de aumento del cabello total. Estos datos muestran claramente un aumento notable en el crecimiento del cabello. Después de
5 6 meses, hubo un aumento de 3 o 4 veces en total, tanto en los cabellos finos como en los gruesos (Figura 31).

Los análisis de los datos sobre el cabello fino y grueso muestran claramente que los participantes con el pelo fino consiguen un aumento significativo en la cantidad de pelo grueso (Figura 32).

10 Tras los resultados de los cuestionarios, los datos de los participantes con el cabello blanco/gris muestran claramente signos de que su cabello se vuelve coloreado (Figura 33).

Los datos obtenidos a través de cuestionarios y análisis de fotografías proporcionan pruebas claras de que la composición que contiene el compuesto de fórmula (I) de la
15 presente invención es muy eficaz en la regeneración del crecimiento del cabello. Los datos sugieren que la aplicación de la composición que contiene el compuesto de fórmula (I) de la presente invención en el cuero cabelludo conduce a un aumento significativo en la cantidad total de pelos, incluso en los participantes que no tenían nada de pelo en el lugar sondeado y en los participantes que tienen una afección clínica de alopecia total.
20 Por otra parte, los resultados sugieren que la fórmula es potente reviviendo el cabello, lo que conlleva pelos más gruesos y más sanos, así como pelos del color original. En general estos resultados sugieren una regeneración del cabello y de las células que participan en el ciclo de su crecimiento.

Sin embargo, está claro que existe cierta variación individual en los efectos del
25 tratamiento. Es decir, no todos los participantes presentaron el mismo aumento en el crecimiento del cabello y en la salud del cabello. Aunque esto podría deberse a diferentes factores, probablemente participen factores de estrés y nutricionales.

En conclusión, el objetivo de este estudio fue examinar si la aplicación de una loción a base de la fórmula HRF1 cambiaría significativamente el crecimiento del cabello. Se
30 analizaron los resultados obtenidos durante un período de tiempo de más de seis meses. Los resultados sugieren que la composición que contiene el compuesto de fórmula (I) de la presente invención es altamente eficaz en el aumento del crecimiento del pelo.

35 **Ejemplo 4:**

Una mujer con las uñas quebradizas y un problema de hongos en las uñas de larga duración, se trató las uñas del pie dos veces al día durante un período de un mes. Las uñas se volvieron más fuertes y brillantes y el hongo desapareció gradualmente del dedo. Después de un mes el dedo del pie estaba completamente libre de hongos.

5

Datos experimentales:

Preparación de la crema (cosmética y terapéutica):

Se elaboró crema con JR101s como ingrediente / producto activo para una producción piloto según el protocolo siguiente: preparación oleosa:

Ejemplo de dilución 1/100: 40 ml (JR101s impuro) + 4 litros de aceite (por ejemplo .: de jojoba o de oliva) = producto A

Un método de preparación es agitar o mezclar vigorosamente el JR101s con el aceite de base, para conseguir producto A oleoso, que forma la base de cualquier tipo de aplicación tópica.

Otro método alternativo de preparación es macerar el compuesto JR101 con el aceite de base. La maceración es un proceso bien conocido. El método preferido de maceración es añadir el compuesto JR101s al aceite de base en la proporción mencionada anteriormente y agitar 5 minutos al día durante 2-3 semanas a temperatura ambiente. El compuesto JR101s se mezclará de manera óptima con el aceite de base y se purifica.

Después del proceso de maceración, el experto en la técnica se dará cuenta de que el producto A tiene dos fases (una fase superior: fase oleosa + una fase inferior: fase acuosa). El experto en la técnica tomará a continuación la fase oleosa que es la parte purificada del proceso de maceración. La maceración da lugar a un producto algo más purificado, pero no es esencial para la eficacia del producto acabado ya que ningún elemento tóxico penetrará en la piel.

El siguiente protocolo ilustra algunas de las posibles mezclas de una crema a base JR101s, que van desde una crema de base muy oleosa para aplicaciones cutáneas a un aerosol de base más acuosa para aplicaciones de crecimiento del cabello, con JR101s puro mezclado con el aceite de base o en una forma macerada mezclada con el aceite base.

35

Tabla 4:

Ingredientes de la crema	Intervalo general (% en peso)	Valor preferido (% en peso)	Producción piloto de 100 litros de crema de la presente invención
Water	0-99,9	57	57
JR101s (puro o macerado)	0,1-99,9	13	13
Vehículo aceptable = aceite de base (ej. :. De jojoba o de olival)	0-99,9	7	7
Emulsionante (ej. : tefose® 2000)	0-50	3	3
Propilenglicol	0-99,9	20	20
total		100	100

Estudio comparativo de la recuperación de colágeno entre (la composición tópica (crema) + JR101s y la composición tópica (crema) sin JR101s (placebo)).

Tabla 5:

Composición tópica	% de recuperación de colágeno de 6 a 48 meses	% de crecimiento del cabello de 6 a 48 meses	% de recuperación de la piel de 6 a 48 meses
Crema (Aceite de base + JR101s 13% en peso)	(45-100)±10	(65-90)±12	(80-95)±12
Crema (Aceite de base - JR101s) = placebo	(10-12)±15	(7-9)±10	(15-18)±19

Los resultados de un estudio comparativo de recuperación de colágeno entre (composición tópica+ JR101s y sin JR101s (placebo)) se muestran en la tabla 5. El primer valor entre paréntesis corresponde a 6 meses de tratamiento y el segundo a 48 meses de tratamiento). El 100% de recuperación de colágeno o de la piel corresponde al colágeno total en la piel y el 100% de crecimiento del cabello a la presencia de cabellos de 2 a 6 cm de largo. En la tabla 5 el aceite de base utilizado es aceite de oliva.

En conclusión, el efecto de crecimiento del cabello y la recuperación de la piel están directamente relacionados con la recuperación del colágeno. El compuesto JR101s tiene un efecto positivo en la recuperación del colágeno.

- 5 La prueba con placebo (control) de la tabla 5 utilizando aceite de base únicamente (aceite de jojoba o aceite de oliva) muestra la fluctuación de los niveles de colágeno, pero sin una tendencia al alza y confirma la acción de JR101s en la recuperación del colágeno. Está claro que el estudio del placebo muestra cierta recuperación de colágeno, pero debido a la variación estándar también muestra que los sujetos perdieron colágeno. Esto
- 10 es normal ya que los niveles de colágeno suben y bajan dependiendo de la exposición a factores externos como el sol (UV), el estrés y la nutrición. Las desviaciones estándar + - deben reflejar esto. Por lo tanto el efecto sorprendente (% de recuperación de colágeno y % de crecimiento del cabello de 6 a 48 meses) es sólo debido al compuesto activo de fórmula (I) de la presente invención, es decir, JR101s).
- 15 Un experto en la técnica sabría que los resultados mencionados en la tabla 5 (cuando se utiliza JR101s con un aceite de base) no se pueden obtener por un simple masaje de la cabeza sin cabello. Los resultados obtenidos por un simple masaje de la cabeza sin
- 20 cabello serían similares o incluso inferiores a los obtenidos cuando se utiliza el placebo. Aunque la invención se ha descrito junto con realizaciones específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. En consecuencia, se pretende abarcar todas estas alternativas, modificaciones y variaciones que caen dentro del espíritu y amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas.

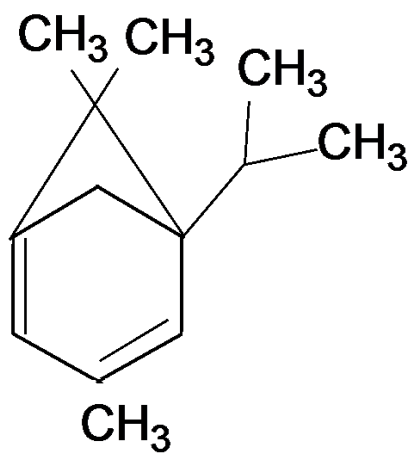
25 **References:**

- [1] Ulf Peters: Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August **2002**
- [2] Gert Köbrich: Bredt Compounds and the Bredt Rule. Angew. Chem. Internat. Edit **1973**
- [3] A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins:
- 30 Lease, T.G., et al J Am Chem Soc **1993**
- [4] Wilhelm F. Maer and Paul von Ragué Schleyer: Evaluation and Prediction of the stability of Bridgehead Olefins. J. Am Chem Soc **1981**, 103, 1891-1900
- [5] Stephen L. Mayo et al: DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation. J. Phys Chem. **1990**, 94, 8897-8909.

- [6] Bartlett S, Bolt A, Ironmonger A, Joce C, Nelson A, Woodhall T. Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides. *Chemistry*. **2005** Oct 21;11(21):6277-85.
- [7] Li C1, Choi P. Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers. *J Phys Chem B*. **2006** Apr 6;110(13):6864-70.
- 5 Curcio, N.M. & Parish, L.C. (2009). Injectable fillers: An American perspective. *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279.
- DermaLab Combo (2010). *Cortex Technology*, Denmark.
- De Rigal, J., Escoffier, C., Querleux, B., Faivre, B, Agache, P, & Lévêque, J.J. (1989).
- 10 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol*. 93, 621-625.

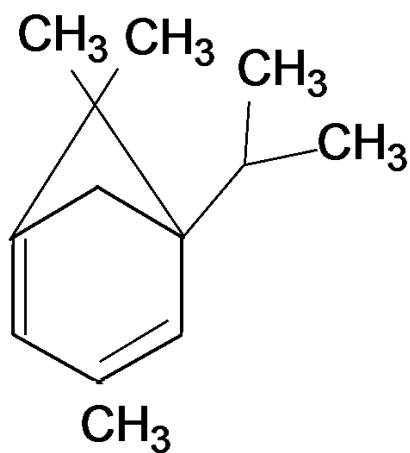
REIVINDICACIONES

- 5 1. **Compuesto** que tiene la Fórmula (I):



Fórmula (I).

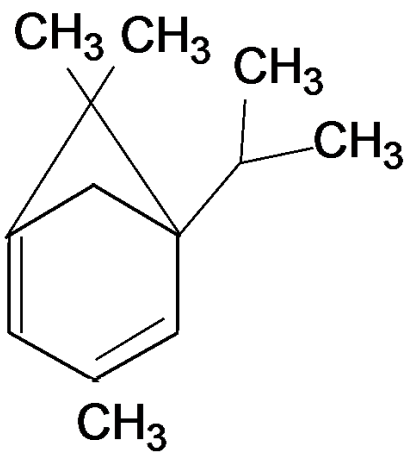
- 10 2. **Compuesto** que tiene la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como medicamento.

3. Compuesto que tiene la Fórmula (I):



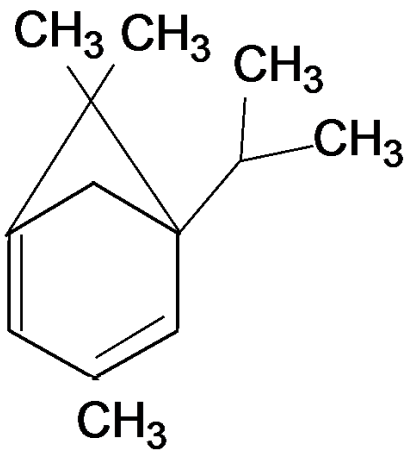
5

Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de la piel humana contra las quemaduras por calor y/o químicas o escaldaduras y/o alopecia.

10

4. **Composición** que contiene al menos un vehículo aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I).

15

5. La composición de la reivindicación 4, que contiene de 0,001% a 99,9% en peso, preferiblemente de 0,1% a 99,9% en peso, más preferiblemente de 0,1% a 50% en peso,

más preferiblemente de 0,1% a 20% en peso, aún más preferiblemente de 0,1% a 15% del compuesto eficaz de la fórmula (I).

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, donde el vehículo
5 aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido erúxico, ácido eicosenoico, ácido docosenoico, ácido oleico y ácido linoleico.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde el
10 compuesto de fórmula (I) es un compuesto tópico anti-envejecimiento para aplicación en la piel humana, cabello y uñas definido para incluir de forma activa, al menos, las siguientes categorías de ingredientes anti-envejecimiento: reparación del ADN, reparación celular, anti-arrugas, anti-enrojecimiento, anti-pigmento, anti- daño por UV, anti-oxidantes, reparación de la barrera, características emolientes/hidratantes, pro-colágeno, anti -
15 lesiones anormales de la piel, anti-hongos de las uñas y reversión del daño por UV o una combinación de ellas.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que comprende:

- 20 - Compuesto de Fórmula (I): 0,1% a 99,9% en peso
- Vehículo aceptable: 0% a 99,9% en peso
- Agua: 0% a 99,9% en peso
- Emulsionante: 0% a 50% en peso
- Propilenglicol: 0% a 99,9% en peso

25

9. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para aumentar los niveles de colágeno y elastina en la piel humana.

10. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para el crecimiento
30 del cabello o de las uñas.

11. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para el rejuvenecimiento y reparación cosmética de la piel.

35 12. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para el rejuvenecimiento y reparación cosmética de las uñas.

13. Crema que incluye la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8.

14. La crema según la reivindicación 13, siendo para uso cosmético o terapéutico.



- (51) **International Patent Classification:**
C07C 13/39 (2006.01) *A61K 8/00* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2014/069424
- (22) **International Filing Date:**
11 September 2014 (11.09.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
92277 11 September 2013 (11.09.2013) LU
- (71) **Applicant:** JOVENTIS S.A. [LU/LU]; 80, rue des romains, L-8041 Strassen (LU).
- (72) **Inventor:** VAN TILBORG, Reiner; 80, rue des romains, L-8041 Strassen (LU).
- (74) **Agent:** DENNEMEYER & ASSOCIATES S.A.; Poccistr. 11, 80336 München (DE).
- (81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

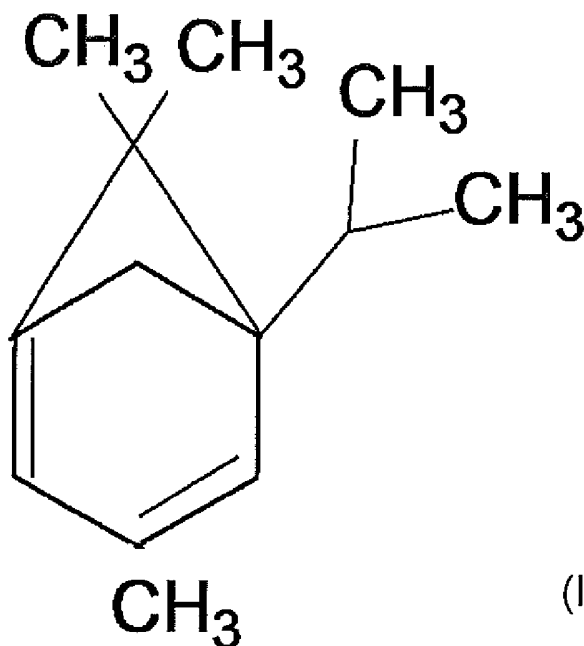
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

- (54) **Title:** COLLAGEN AND ELASTIN STIMULATING COMPOUND AND TOPICAL COMPOSITIONS COMPRISING SUCH COMPOUND

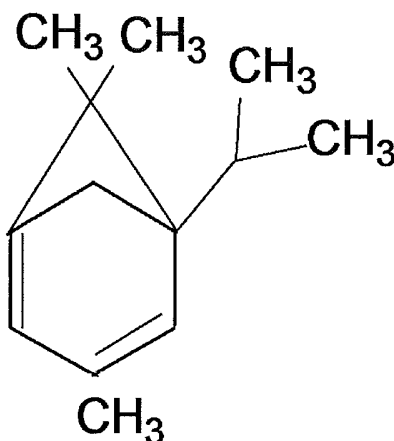


(I)

- (57) **Abstract:** The present invention relates to a bicyclic compound of Formula (I) and to a composition for a cosmetic and therapeutic use and to a composition comprising an acceptable vehicle and an effective amount of the compound of Formula (I).

Collagen and elastin stimulating compound and topical compositions comprising such compound.

The present invention relates to a cosmetic and therapeutic composition comprising an acceptable vehicle and a dermatologically effective amount of a bicyclic compound having the Formula (I):



Formula (I) (JR101)

The present invention also relates to a chemical compound according to claim 1, a pharmaceutical compound for use according to claims 2 and 3, a topical composition according to claim 4, the use of the composition of claim 4 for lifting up the levels of collagen and elastin in the skin according to claim 9, the use of the composition of claim 4 for hair and/or nail growth and skin rejuvenation and skin and/or nail repair according to claims 10 to 12, a cream according to claim 13.

Prior art references are as follows:

Gert Kobrichl (document D1) relates to Bredt compounds and the Bredt rule, tetrahedron Angew. Chem. Internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. Lap. J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber, January 1, 1970, pages 71-2744.

Wilhelm F. Maier et al (document D2) concerns the evaluation and prediction of the stability of bridgehead olefins, Journal of the American Chemical Society, vol. 103, no 8, April 1, 1981, pages 1891-1900.

Ermer et al (document D3) discloses structures, energies and reactivities of bridgehead olefins, Zeitschrift für Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen, vol.32B, no 7, January 1, 1977, pages 837-839.

Derek L. Ransley (document D4) relates to the alkylation of benzene with 1,2-dichloroalkanes, the journal of organic chemistry, vol. 31, no 11, November 1, 1966, pages 3595-3599.

Shinji Masuda et al (document D5) describes the participation effect of halogen atoms in stereospecific Friedel-Crafts alkylation, journal of the chemical society, chemical communications, no3, January 1, 1980, pages 86.

DD 285092 (document D6) concerns a process for enhancing the selection of the Friedel-Crafts alkylation of aromates with 1,2-dihalogenalkanes.

Collagen is a protein that gives our skin its structure and gives skin its appearance of smoothness and youth. It is composed of three protein chains wound together in a tight triple helix and works like netting that holds skin cells together. Collagen is continually produced in the body, but as we get older that production begins to slow down. As production slows and the collagen net begins to break down, the skin is one of the first areas we notice it in, with wrinkles and other signs of aging. Collagen makes up approximately 75 percent of our skin. Therefore, the smooth appearance of young, healthy skin is due in large part to the presence of healthy collagen levels. Because of this, beauty seekers around the globe search for new ways to boost collagen levels and repair past collagen damage, some go so far as to inject collagen proteins into the skin to plump wrinkles and add volume to the lips. However, many attempts to stimulate collagen have failed or have only minor effects. Also, putting animal collagen into cosmetic creams can lead to unhealthy side effects (e.g., Curcio & Parish, 2009).

Elastin is another protein found in the skin and tissue of the body. It helps to keep skin flexible but tight, providing a bounce-back reaction if skin is pulled. Enough elastin in the skin means that the skin will return to its normal shape after a pull. It also helps keeping skin smooth as it stretches to accommodate normal activities like flexing a muscle or opening and closing the mouth to talk or eat. As people age, elastin usually depletes, resulting in wrinkled or stretched out skin. Elastin is also used as an ingredient in "anti-aging" skin care products. These proteins however are not from human sources; they typically are harvested from either cows or birds and in theory should promote better skin elasticity. However, these skin products have been shown to have little effect on skin elasticity. It may form a coating on the skin that helps the skin better hold in moisture, but it will not provide more flexibility. In skin care products, this protein does not penetrate the skin layer, which would be needed in order to make the skin more elastic.

Therefore, protecting or stimulating *in vivo* skin collagen and/or elastin would lead to protect or restore the skin appearance, its flexibility and youth and could prevent or treat hair loss.

WO 2001087292 discloses the use of ovotransferrin to preserve collagen and elastin, while WO 2013028266 discloses the use of *Justicia ventricosa*, *Archidendron clypearia*, *Abrus fruticulosus* extracts for stimulating the production of collagen and elastin, and WO1997018223A1 the use of bicyclic compounds.

Bicyclic compounds are well known compounds comprising two ring which may be linked either across a bond between two atoms (for example, decalin having a C-C bond shared between two cyclohexane rings) or across a sequence of atoms (bridgehead) or at a single atom (spirocyclic, forming a spiro compound).

"Bredt compounds" are well known bicyclic compounds in the camphene and pinane series wherein the branching points of the carbon bridges (A and B in figure 1), known as the bridgeheads, cannot be involved in a carbon double bond. This empirical rule is known as the "Bredt's rule", as discussed in Ulf Peters in "Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August 2002", by Gert Köbrich in "Bredt Compounds and the Bredt Rule", *Angew. Chem. Internat. Edit* Vol 12 (1973) N°6, and by F. A. Neugebauer, in *Chem. Ber*, January 1, 1970, pages 71-2744.

The "Bredt's rule" is generally used to justify the failure to implement certain types of chemical reactions that would have otherwise led to the formation of bicyclic systems with bridgehead π bonds. For example, Bredt's rule explains the failure of some anhydride formations and hydrohalide eliminations (see compounds of figures 2 and 3).

However the Bredt's rule seems not to be valid for homologs of the compound shown in Figure 4 as bicyclic cycloalkenes could be obtained, either with a double bond placed away from the bridgehead position (Bredt-alkenes) or with a double bond at the bridgehead (anti-Bredt alkenes) as disclosed by Lease, T.G., et al in "A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins" *J Am Chem Soc* 1993, and further as natural anti-bredt ring systems occur in natural products, such as taxol (Figure 1), the synthesis from which was accomplished by Prelog and coworkers in 1940, and which was isolated as a [5.3.1] bicyclic compound type (Figure 7) with an olefin at the bridgehead position.

Another well-known rule is the "Fawcett Rule" (see F.S Fawcett, *Chem Rev*, 47, 219 (1950)) which states that, for bicyclo[x.y.z]alkenes, "S" (the sum of the numbers of bridge atoms $S = x + y + z$, being for example equal to 9 for the compound represented in Figure 2, $x = 5$, $y = 3$, $z = 1$) should be no smaller than nine, explaining thus the unsuccessful generation of structure B of the compound of Figure 8 in favor of structure A). However, as disclosed by J.R Wiseman, *J Amer. Chem. Soc* 89, 5966 (1967) and *J Amer Chem Soc* 92, 956 (1970) a bicyclo[3.3.1]non-1-ene (Figure 9), a structure where $S = 7$, could have been synthesized.

The apparent inconsistency with Fawcett's rule was explained by Wiseman et al. by comparing the strain in a bicyclic ring with the strain of a trans-cycloalkene. In Figure 3, for example, the double bond is exocyclic to ring ab but endocyclic to rings ac and bc. In other words the double bond could be viewed as Trans in ring ac and Cis in ring bc (Figure 10).

5 Based on these findings, Wiseman postulated that a double bond at the bridgehead forms so that it is Trans in the larger of the two rings in which it is endocyclic. All isolable bridgehead olefins are contained in a trans cycloalkenes unit with at least eight carbon atoms. When the trans alkene-containing ring is seven or six membered, bridgehead olefins are predicted not to be observable at room temperature. Unfortunately, this Trans olefin rule does not
10 distinguish among isomeric compounds. To date Wiseman's postulate is the accepted reference for predicting where the double bond in a bicyclic system will form.

The Bredt compounds are presented as being unstable compounds. For example Gert Köbrich presents bridgehead compounds having the sum of the numbers of bridge atoms S being less than 7 as being unstable but this conclusion came up as these compounds are
15 not able, as intermediates, to react in particular chemical reactions.

However, the bridgehead compounds stability can be predicted by calculating the olefin strain (OS) energy, as disclosed by Wilhelm F. Maier et al in *Journal of the American Chemical Society*, vol. 103, no 8, April 1, 1981, pages 1891-1900, and the reactivities of bridgehead compounds can be evaluated, as disclosed by Ermer et al in "Structures,
20 energies and reactivities of bridgehead olefins", *Zeitschrift für Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen*, vol.32B, no 7, January 1, 1977, pages 837-839.

Thus, getting stable bridgehead compounds might be an issue emphasizing the need to use the right in chemical reaction conditions, especially for aromatic-based bicyclic compound,
25 knowing some products obtained by reaction of benzene with 1,2-dichloroalkanes (Derek L. Ransley in the *Journal of organic chemistry*, vol. 31, no 11, November 1, 1966, pages 3595-3599), the participation effect of halogen atoms in stereospecific Friedel-Crafts alkylations (Shinji Masuda et al in *Journal of the chemical society, chemical communications*, no3, January 1, 1980, pages 86) and the selection enhancement in Friedel-Crafts alkylation of
30 aromatic compounds with 1,2-dihalogenalkanes (DD 285 092).

Concerning the mode of preparation of the compound, it is clear from documents D4, D5 and D6 that when reacting 1,2-dichloropropane with toluene under those reaction conditions, the compound obtained by such reaction is different from the compound of the present
35 invention, i.e. from compound of formula (I), as no bridge is formed but the dialkylated product is formed.

Summary of the invention:

The chemical compound of the present invention is defined in claim 1, the pharmaceutical compound for use is defined claims 2 and 3, the topical composition is defined in claim 4, the use of the composition for lifting up the levels of collagen and elastin in the skin is defined in claim 9, the use of the composition for hair and/or nail growth and skin rejuvenation and skin and/or nail repair is defined in claims 10 to 12, the cream (topical composition) is defined in claim 13.

The present invention provides a solution that does not present the drawbacks of the prior art.

The present invention provides a solution for preventing or treating skin against heat and/or chemical burns or scalds and/or alopecia.

The present invention provides an alternative compound for use as cosmetic or as therapeutic agent for preventing or treating skin against heat and/or chemical burns or scalds and/or alopecia.

The present invention provides a new bicyclic compound as active compound, and a composition comprising such active ingredient, for protecting or stimulating collagen and elastin in human or animal skin.

The cosmetic active compound of formula I of the present invention (JR101) is unique in this way that it stimulates people's own collagen and elastin levels on a natural basis. Moreover, it is designed to repair collagen levels in old skin, up to 100% of its original, youthful value, in a short amount of time. Using this cosmetic formula, the applicant fabricated a cosmetic cream designed to get elastin and collagen levels of facial skin up to 100% of its original value starting from 6 to 10 weeks for 50-70 year old people.

The technical effect of the present invention is to provide a new topical composition for increasing the levels of collagen and elastin in the skin. The effect of the compound of formula (I) is to lift up the levels of collagen and elastin in the skin. The visual effect of the compound of formula (I) is also to increase hair growth, rejuvenate the skin and repair the skin, particularly skin heat and chemical burns or skin scalds. As skin and hair are interrelated, the increase of collagen and elastin in the scalp has also proven to increase hair growth.

No pertinent prior art has been found which use the compound of formula (I) in a cosmetic composition.

The application of the composition of the present invention is to be considered as a cosmetic but also as a therapeutic treatment of the human body which involves a therapeutic aspect due to the prophylactic effect which is indissolubly linked to the cosmetic use.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an alternative room temperature stable compound for use as a cosmetic or as a therapeutic (medicament) in a topical composition.

The solution to the problem is to use the compound of formula (I) which is stable at room temperature and which does not present the drawbacks of the prior art.

The prior art does not suggest to use at least five sequences of incubation, one sequence being a change of temperature from 4°C to -80°C with incubation of 30 minutes and from -80°C to 40°C with incubation of 30 minutes and from 40°C to -80°C again with incubation of 30 minutes.

The present invention will be better understood with the accompanying figures:

Figure 1 represents a high-resolution ultrasound scanner image of a skin structure suffering of photo ageing where disorganized collagen appears as dark areas in the upper dermis.

Figure 2 represents a high-resolution ultrasound scanner of a skin treated by the compound according to the invention, wherein the collagen matrix has an increased intensity and the skin having a smoother surface.

Figure 3 represents the mean collagen scores as a function of the variables Time and Age Group.

Figure 4 represents the camphane and pinane ring systems of document D1.

Figure 5 represents a first illustration of the Bredt's rule of document D1.

Figure 6 represents a second illustration of the Bredt's rule of document D1.

Figure 7 represents the taxol molecule and a bicyclic compound of the [5.3.1] type of document D1.

Figure 8 represents a β -keto acids decarboxylation (document D1).

Figure 9 represents a reaction scheme for forming bicyclo[3.3.1]non-1-ene.

Figure 10 represents a generic cycloalkene (A) and bicyclo[3.3.1]non-1-ene (B).

Figure 11 represents the modelization of 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene (the compound of formula (I) of the present invention).

Figure 12 is a diagram of stability of JR101s incorporated or not in a topical composition.

The red curve shows the JR101s HPGC profile at 4, 8, 12, 16, 20, 24 and 28°C. The Green curve show the cream (with JR101s) HPGC profile at 4, 8, 12, 16, 20, 24 and 28 °C. The Blue curve show the cream (without JR101s) HPGC profile at 4, 8, 12, 16, 20, 24 and 28 °C.

Figure 13 shows alopecia at day 0 (close up top of head – female subject who lost all body hair after trauma).

Figure 14 represents alopecia after 4 months of the same subject as at figure 13 after treatment with the compound of formula (I) of the present invention (hair growth is demonstrated).

Figure 15 represents alopecia after 4 months (manually colored new hair) of the same subject as at figure 13 after treatment with the compound of formula (I) of the present invention (hair growth is demonstrated).

Figure 16 represents a balding male at day 0 (complete bald spot and very thin grey hair).

Figure 17 represents the same subject as at figure 16 after 6 months of treatment with the compound of formula (I) of the present invention (hair growth is demonstrated).

Figure 18 represents a balding male at day 0

Figure 19 represents the same subject as at figure 18 after 6 months of treatment with the compound of formula (I) of the present invention

Figure 20 shows a representation of the chromatogram of toluene. The Black arrow corresponds to the exit of toluene from the column. Other peaks after that of toluene correspond to contaminants.

Figure 21 shows a representation of the mass spectrum of toluene.

Figure 22 shows a representation of the chromatogram of toluene and benzene. This experience confirms the percentage of purity of toluene used in JR101s production. We detected benzene and other contaminants (quantity of contaminants is less than 1%).

Figure 23 shows a first representation of the chromatogram of the reactives (1,2 dichloropropane and toluene) and of the compound of the present invention (JR101s).

Figure 24 shows a second representation of the chromatogram of the compound of the present invention (JR101s).

Figure 25 shows a mass spectrum of the compound of the present invention (JR101s).

Figure 26 represents a diagram showing the hair growth during the months (e.g. after 1 month 47% of patients using the cream of the present invention noticed new hair growth).

Figure 27 represents a diagram showing the hair loss during the months.

Figure 28 represents a diagram showing the healthiness of hairs during the months.

Figure 29 represents a diagram showing the increase in hair colour during the months.

Figure 30 represents a diagram showing the hair growth on bald patients during the months.

Figure 31 represents a diagram showing the hair growth in balding patients during the months.

Figure 32 represents a diagram showing the hair thickness during the months.

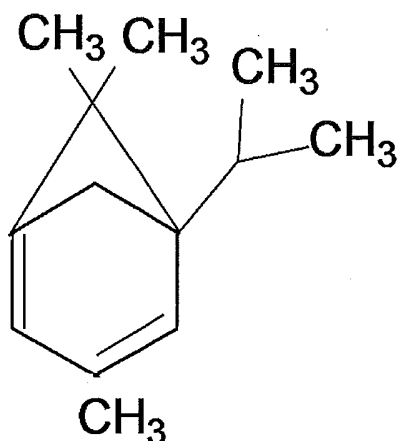
Figure 33 represents a diagram showing the hair colour renewal during the months.

Detailed description of the invention:

The compound according to the present invention is the 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene (JR101s) of Formula (I).

5 The compound according to the invention is an anti-Bredt compound which appears to be obtainable by chemical reaction and to be stable at room temperature.

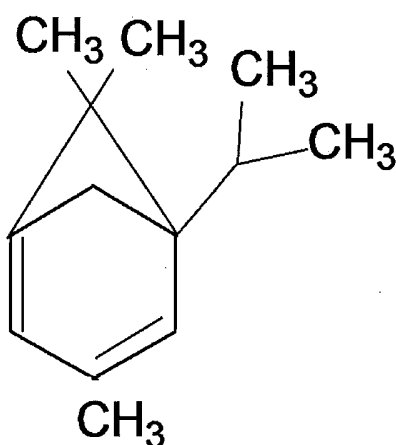
The present invention relates to a chemical compound, a pharmaceutical compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a cosmetic compound having the Formula (I):



Formula (I) (JR101s).

10 The compound of Formula (I) is used (ex vivo) in treating the skin of a patient against heat and chemical burns or scalds.

The present invention also relates to a topical cosmetic/pharmaceutical composition (e.g. a cream) comprising a cosmetically/pharmaceutically acceptable vehicle and a dermatologically effective amount of a chemical compound having the Formula (I):



15

Formula (I).

In another embodiment, the compound of formula (I) of the present invention increases collagen levels (anti-aging effect) in the body as well, so it can also be used as a medicament:

The present invention concerns a composition comprising a pharmaceutically effective concentration of a compound of formula (I) for use as a medicament.

The present invention concerns also a composition comprising a pharmaceutically effective concentration of a compound of formula (I) for use in curing and treating of heat (fire) and chemical (acid) burns or scalds (burns from heated fluids).

The present invention concerns a compound having the Formula (I) for use in medicine (as a medicament) namely for use in treating skin damages, i.e. against skin heat and chemical burns or scalds.

The present invention concerns also a compound having the Formula (I) for cosmetic use for hair growth.

The present invention concerns a composition containing at least a dermatologically effective amount of the compound of formula (I) and an acceptable vehicle (e.g. olive oil or jojoba oil). The present invention is not limited to olive oil and jojoba oil.

According to particular embodiments, the composition of the invention comprises one or a suitable combination of any of the following characteristics:

the composition of the present invention can comprise/contain 0.1% to 20% by weight, 0.2% to 19% by weight, 0.3% to 17% by weight, 0.4% to 16% by weight, 0.5% to 15% by weight, 0.6% to 14% by weight, 0.7% to 13% by weight, 0.8% to 12% by weight, 0.9% to 11% by weight, 1% to 20% by weight, 2% to 19% by weight, 3% to 17% by weight, 4% to 16% by weight, 5% to 15% by weight, 6% to 14% by weight, 7% to 13% by weight, 8% to 12% by weight, 9% to 11% by weight, 9% to 10% by weight, 10% to 11% by weight, 12% to 14% by weight, 0.1% to 30% by weight, 0.1% to 40% by weight, 0.1% to 50% by weight, 0.1% to 60% by weight, 0.1% to 70% by weight, 0.1% to 80% by weight, 0.1% to 90% by weight, 0.1% to 99% by weight, 1% to 20% by weight, 1% to 30% by weight, 1% to 40% by weight, 1% to 50% by weight, 1% to 60% by weight, 1% to 70% by weight, 1% to 80% by weight, 1% to 90% by weight, 1% to 99% by weight, 10% to 20% by weight, 10% to 30% by weight, 10% to 40% by weight, 10% to 50% by weight, 10% to 60% by weight, 10% to 70% by weight, 10% to 80% by weight, 10% to 90% by weight, 10% to 99% by weight of the dermatologically effective compound of formula (I) (JR101s).

Other appropriate ranges may also be the following:

0.001% to 0.01% by weight, 0.001% to 0.02% by weight, 0.001% to 0.03% by weight, 0.001% to 0.04% by weight, 0.001% to 0.05% by weight, 0.001% to 0.06% by weight, 0.001% to 0.07% by weight, 0.001% to 0.08% by weight, 0.001% to 0.09% by weight,

0.001% to 0.1% by weight, 0.001% to 0.2% by weight, 0.001% to 0.3% by weight, 0.001% to 0.4% by weight, 0.001% to 0.5% by weight, 0.001% to 0.6% by weight, 0.001% to 0.7% by weight, 0.001% to 0.8% by weight, 0.001% to 0.9% by weight, 0.001% to 1% by weight, 0.001% to 2% by weight, 0.001% to 3% by weight, 0.001% to 4% by weight, 0.001% to 5% by weight, 0.001% to 6% by weight, 0.001% to 7% by weight, 0.001% to 8% by weight, 0.001% to 9% by weight, 0.001% to 10% by weight, 0.001% to 11% by weight, 0.001% to 12% by weight, 0.001% to 13% by weight, 0.001% to 13% by weight, 0.001% to 14% by weight, 0.001% to 15% by weight, 0.001% to 16% by weight, 0.001% to 17% by weight, 0.001% to 18% by weight, 0.001% to 19% by weight, 0.001% to 20% by weight of the effective compound of formula (I).

The composition of the present invention comprises/contains 0.001% to 99.9% by weight, preferably 0.1% to 99.9% by weight, more preferably 0.1% to 50% by weight, most preferably 0.1% to 20% by weight, even more preferably 0.1% to 15% of the effective compound of formula (I).

The values of any range mentioned in the present invention can be combined with any other mentioned range to form a new range.

The acceptable vehicle of the composition of the present invention is selected from the group consisting of palmitic acid, palmitoleic acid, erucic acid, eicosenoic acid, docosenoic acid, oleic acid and linoleic acid.

The composition of the present invention is a topical anti-aging compound for application to the human skin defined to include in active form at least the following categories of anti-aging ingredients: DNA repair, cellular repair, anti-wrinkle, anti-redness, anti-pigment, anti-UV damage, anti-oxidant, barrier repair, emollient/moisturizer characteristics, pro-collagen, anti-abnormal skin lesions and UV damage reversal.

The composition of the present invention comprises:

- Product A: compound of formula (I): 0.1% to 99.9% by weight
- acceptable vehicle (base oil = e.g. jojoba oil or olive oil): 0 to 99.9% by weight
- water: 0 to 99.9% by weight
- emulsifier (tefose® 2000): 0 to 50% by weight
- propylene glycol: 0 to 99.9 % by weight.

The preferred composition of the present invention comprises:

- Product A: compound of formula (I) (diluted 100 times): 13% by weight
- acceptable vehicle (base oil = e.g. jojoba oil or olive oil): 7% by weight
- water: 57% by weight
- 5 - emulsifier (tefose® 2000): 3% by weight
- propylene glycol: 20% by weight.

The composition of the present invention can be used for lifting up the levels of collagen and elastin in the skin.

10 The cosmetic composition of the present invention can be cosmetically used for hair growth.
The therapeutic composition of the present invention can be used for skin rejuvenation and skin repair.

The composition of the present invention can be cosmetically/therapeutically used for the nail rejuvenation and repair.

15 The composition of the present invention can repair nail damages made by a nail fungus and can also therapeutically treat the nail by destruction of the fungus.

The composition of the present invention can be used as a cream which is used for cosmetic and/or therapeutic use.

20 The present invention concerns a therapeutic/cosmetic cream containing the compound of formula (I).

The application of the composition of the present invention is to be considered as a cosmetic application/use (hair and nail growth) but also as a therapeutic treatment (skin and nail rejuvenation and skin and nail repair including fungal damage) of the human body which involves a therapeutic aspect due to the prophylactic effect which is indissolubly linked to the
25 cosmetic use.

The present invention concerns also a method for therapeutically prevent or treat skin damages disease like heat and chemical burns or scalds on a human or animal patient comprising:

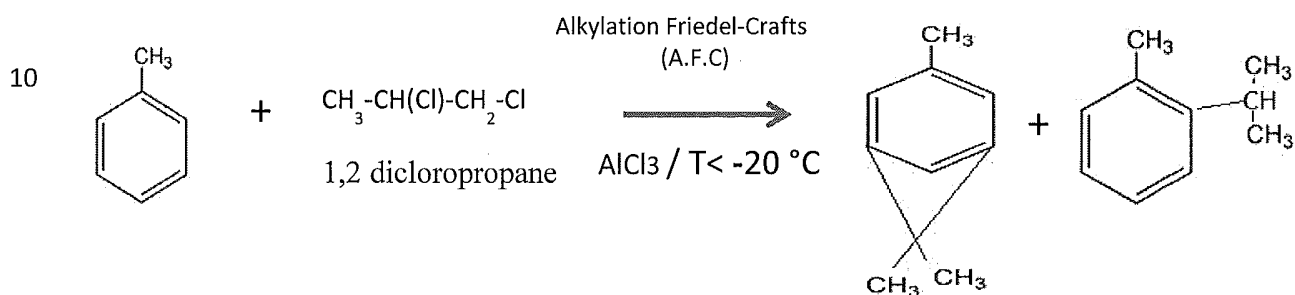
30 administering to the patient in need thereof a composition comprising 0.1% to 99.9% by weight of the compound of formula (I), 0 to 99.9% by weight of a base oil (e.g. jojoba oil or olive oil), 0 to 99.9% by weight of water, 0 to 50% by weight of tefose® 2000 (emulsifier), 0 to 99.9 % by weight of propylene glycol.

Synthesis of the compound of claim 1:

The person skilled in the art would know how to manufacture the compound of the present invention thanks to the following information.

5

The experimental manufacturing example which follows is illustrative and does not restrict the scope of the invention.

**Essential features:**

adding AlCl_3 to 1,2 dichloropropane at $4\text{ }^\circ\text{C}$ = product 1 (carbocation)

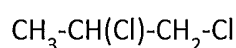
After 30 minutes add product 1 to toluene at $4\text{ }^\circ\text{C}$ and pass very soon (1 minute) to $-80\text{ }^\circ\text{C}$ and incubate 30 minutes = product 2 (intermediate product)

Product 2: it must follow 5 times (minimum) the change of temperature:

From $-80\text{ }^\circ\text{C}$ where it was 30 minutes to $40\text{ }^\circ\text{C}$ and incubated 30 minutes

After that from $40\text{ }^\circ\text{C}$ to $-80\text{ }^\circ\text{C}$ (30 minutes)

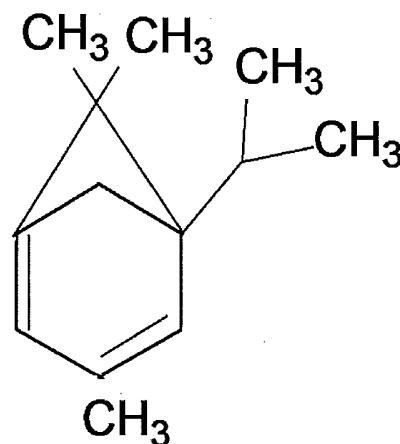
The end product JR101s is stable at room temperature.



(A.F.C.)
 $\text{AlCl}_3 /$
 $T > 30\text{ }^\circ\text{C}$
and
 $T < 50\text{ }^\circ\text{C}$

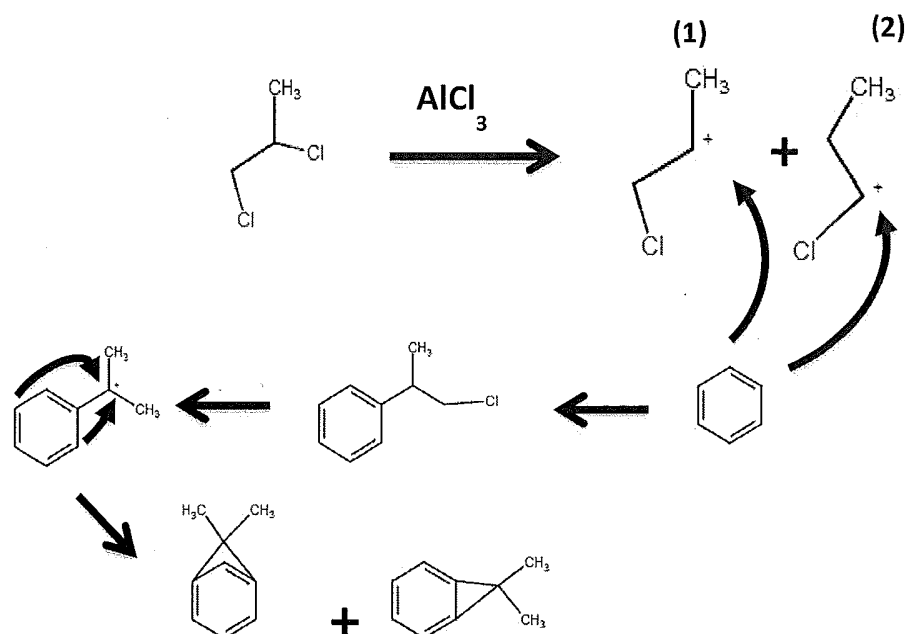
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}$
3,7,7trimethyl-6(propan2yl)
bicyclo[4.1.0]hepta1,3diene

JR 101s



It appears that a highly strained compound could be formed with sufficiently energy-rich precursor reacting irreversibly and in only one direction available, and that its isolation can be successful if no subsequent reactions occur.

The probable reaction mechanism of the chemical reaction occurring during Friedel-Crafts alkylation could be drawn as the following scheme.



The reaction of 1,2-dichloroalkanes with the benzene moiety leads to two carbocation (1) and (2), the most stable being (1), so that the major 1-chlorophenylalkane obtained is the one shown in scheme 2.

It appears that the reaction conditions used, especially the cycle of several (at least five) variations of reaction temperature and time as mentioned in the synthesis of the compound of the present invention (see essential features of the synthesis) allows forming the compound of formula (I) according to the invention.

The compound thus obtained was characterized by Mass Spectrometry by diluting the compound in organic hydrophobic solvents, such as: hexane and toluene, solvents also used as references in mass spectrometry analyses. For example, Figure 20 represents the chromatogram obtained for toluene, the arrow corresponding to the elution of toluene from the column and other peaks corresponding to contaminants and Figure 21 represents the mass spectrum of toluene.

Figures 22 to 25 represent the chromatogram and the mass spectrum of the compound according to the invention.

The compound was quantified according to reactive consumption and the results according to area and height of each compound tested are given in Table 1, in which Index

3(3) corresponds to 1,2-dichloropropane, Index 5(5) corresponds to toluene, Index 6(6) and Index 7(7) correspond to the products of the reaction .

Mass Spectrometry Spectrum:

5 In order to carry out the chemical characterization of the compound of the present invention (i.e. the **JR101s** compound of formula (I)) a mass spectrometry has been made using organic hydrophobic solvents such as: hexane and toluene. Also the solvents were used as references in mass spectrometry studies.

10 **Samples preparation:** the compound of the present invention (JR101s) was diluted in hydrophobic solvents and shown in Figure 20, the chromatograms and spectra were obtained for the toluene compound.

Toluene was characterized by mass spectrometry and the results are shown in Figure 21.

In Figure 22 the characterization of the product reaction involved in the JR101s synthesis is shown.

15 Thus, with benzene (about 99% pure) a JR101s production has been made and the spectra of reactivities and products in the production of JR101s are shown in Figure 23.

The "Products of the reaction" were quantified with reactive consumption and the Table 1 shows results according to area and height of each compound tested.

Index	Time	Area	Height	Results	Units
1(1)	1.172	28908582	12374897	14.87	%
2(2)	1.229	7730397	5990304	3.977	%
3(3)	1.418	34813348	31586832	17.91	%
4(4)	1.525	58807	42741	0.030	%
5(5)	1.650	122470144	80262648	63.01	%
6(6)	1.767	131652	124777	0.068	%
7(7)	1.825	139490	108874	0.072	%
8(8)	1.955	49797	42902	0.026	%
9(9)	2.691	15868	14469	0.008	%
10(10)	20.075	11985	5212	0.006	%
11(11)	20.371	10883	3151	0.006	%
12(12)	20.460	12298	4057	0.006	%

20

Table 1: Representation of % of JR101s production.

Index 3(3) corresponds to 1,2-dichloropropane.

Index 5(5) corresponds to toluene.

Index 6(6) and Index 7(7) correspond to the products of the reaction.

Unit (last column) corresponds to the % of Molecular Weight of each reactive and product.

We confirmed by mass chromatography the formation of JR101s (see Figures 24 and 25).

Thus, the compound according to the invention was identified and could be quantified.

The stability of the compound according to the invention was confirmed by calculations.

Calculation of the energy of the most stable isomer of the compound 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene was performed using the DREIDING method as disclosed by Stephen L. Mayo et al in "DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation." *J. Phys Chem.* 1990, 94, 8897-8909.

Empirical force field calculations are the only computational methods which allow total optimization of all conformational isomers of larger molecules. They also give generally reliable geometries and energies where comparisons with experiment can be made. Moreover, such calculations also permit the ready examination of systems presently unknown, unavailable, inaccessible, or experimentally impossible. Empirical force field calculations refer to the ground state and only reflect thermodynamic stability.

According to the calculated olefin strain, OS, values, bicycle[1.1.1]pent-1-ene (2) of the table II of [4] is predicted to be observable while (10) might not. Regarding Wiseman rule "when the trans alkene-containing ring is seven or six membered, bridgehead olefins are predicted not to be observable at room temperature", (2) violated this rule. Which leads to the question "are these rules applicable to other types of strained olefins? Unfortunately, not always [4]."

In our invention (10) will be an homolog of the compound 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene, but not similar and then they cannot absolutely obey to the same rule. To support this assertion, we performed analysis of the compound 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene on the website chemicalize.org.

The site gives us the properties of compound 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene as listed below.

The properties of 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene were studied using the modeling tool provided by website chemicalize.org

(<http://www.chemicalize.org/structure/#!mol=C1C%28C%3DC%28C2%29C%29%28C%28C%29C%29C%28C1%3D2%29%28C%29C&source=calculate>), which gives its stability energy (187.59 kcal/mol) and which also gives a geometrical representation of the molecule (see figure 11). This modeling shows also that the molecule haven't asymmetric distribution of electron which is generally observed in bridgehead molecules due to the strain on the double bond as it could be expected as the bridgehead carbon becomes more electron deficient as the olefin becomes more strained, while the exocyclic carbon gains electron density, thus polarizing the bond. Once has to notice that the surface tension of the

compound is reduced by alkyl groups related to the decrease of entropy changes associated with molecules in the low molecular weight as disclosed by S. Bartlett et al. in "Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides". *Chemistry*. 2005 Oct 21;11(21):6277-85 and by Li C et al. in "Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers". *J Phys Chem B*. 2006 Apr 6;110(13):6864-70 and Curcio, N.M. et al. in "Injectable fillers: An American perspective". *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279(2009).

Surface tensions (γ) of 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene (JR101s) normal alkane alkylated with low molecular weight was computed using a newly proposed molecular dynamics (MD) simulation strategy which was developed based on the definition of $\gamma = (\partial U / \partial \sigma)_{n,V,S}$.

As well, 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene (JR101s) steric effect are leading to large differences in configurational stability. The orientations of the alkyl group towards cyclohexane lead to get stable 3D conformation.

The stability of the compound according to the invention, alone or incorporated in a topical preparation, has being evaluated (Figure 11) using High Performance Gas Chromatographic (HPGC) under the variation, temperature and time conditions mentioned in the synthesis scheme of the compound of formula (I) of the present invention, and the results show that the compound is stable over the time at room temperature.

In conclusion, when calculating the Drieding energy of the most stable isomer of the compound 3,6,6-trimethyl-5-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.1]hepta-1,3-diene, it becomes evident that the compound of the present invention remains stable at room temperature. Therefore, the compound of formula (I), the composition and the cream of the present invention are stable at room temperature.

Examples:**Example 1:**

The efficacy of a cosmetic composition according to the invention was assessed by a clinical trial run by a medical esthetics company named Sempervivum.

5

Twenty-four volunteers (22 women and 2 men) participated in this study. Participants were on average 59 years old (Mean (M) = 59 years, Standard Deviation (SD) = 12 years). For clarification (M) stands for Mean (all ages added up and divided by the number of participants) and (SD) means Standard Deviation (Square root of the variation). It is always mentioned in scientific papers when scores/ages are given. In this case, the age of the participants is 59 years with an average deviation of 12 years.

10

Participants had no history of cosmetic surgery and stated to have normal eating and sleeping patterns.

15

In order to scientifically assess the skin elastin and collagen levels of the skin, the DermaLab Combo was used (Cortex Technology, Denmark 2010). The DermaLab Combo offers high precision and reproducibility on all its measuring parameters of the skin, making it ideal for comparison over time. A built-in client database makes it easy to recall previous recordings and compare with new measurements. The DermaLab combo has a separate probe for measuring the elasticity and collagen fibers of the skin. Moreover, it is the only ultrasound device that allows accurate collagen measurements that are unparalleled in similar product lines in the world.

20

25

The collagen probe of the DermaLab® is a high-resolution ultrasound scanner dedicated to skin applications. It provides cross-sectional images of the dermis (see Figure 1), which clearly show the alteration of the collagen fiber matrix as result of photo-ageing and it can demonstrate how this process can be reversed by stimulating the production of natural collagen. When administering the collagen probe to the skin, an ultrasound picture of the skin is taken and based on the light reflections in this picture an estimate of the total amount of collagen in that part of the skin is given as an intensity score. Ultrasound skin imaging is based on measuring the acoustic response from the skin, when an acoustic pulse is sent into the skin. The energy of the acoustic pulse is very low and does not affect the skin in any way. When the transmitted acoustic pulse hits the different borders in the structures of the skin a part of the transmitted pulse will be reflected and the signal will travel back and be picked up by the ultrasound probe. The precision of the collagen score measurement with the DermaLab® on the same position on the skin is within 5%. The cross-sectional images represent an intensity (amplitude) analysis of these returned signals. The intensity of the

30

35

received signal refers to a color scale, where dark colors represent areas of the skin with low reflection (i.e. none or small changes in density between the structures in the skin) and bright colors represent areas with strong reflections (i.e. significant changes in density between structures). Typically the epidermis gives a high intensity (white/yellowish) and the dermis a mix of many colors. The collagen score is calculated as the average intensity (= rectified amplitude) from the received ultrasound signal inside the area of dermis (or alternatively inside the "red-grid" area defined by the red-grid left/right cursors). This measurement is based on a large line of research relating ultrasound skin imaging to collagen levels (De Rigal et al., 1989 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 93, 621-625). The intensity on the DermaLab® measures has a range of 0 - 255, where levels over 150 are practically not achievable because the dermis can never give such a strong response (it would be an all-bright image). The collagen score is therefore divided by 1.5 and truncated at 100. Typical scores range from 5 to 65 points. An increase in intensity scores of 10 points as a result of cosmetic products is considered as a large therapeutic effect.

The elastin probe of the DermaLab® is a suction cup elasticity probe. In order to ensure unbiased readings, the DermaLab® features a light weight probe which, when glued to the skin using a double adhesive sticker, eliminates movement artefacts from holding the probe. The unit allows for adjusting the airflow according to the measurement site and actual skin condition. With the probe in place, negative pressure will elevate the skin, and the differential negative pressure needed to lift the skin a predetermined distance is used as input to calculate Young's modulus (E). Two additional parameters are presented to describe the skin elasticity: the retraction time (R) and the viscoelasticity (VE), a parameter combining both the elevation and retraction phase in one number. Both, the (VE)-score and the (E)-score are functional parameters for the skin's elasticity.

The topical composition comprising the compound according to the invention was prepared according to following protocol. 40 mL of JR101s were added to 4 liters of oil (jojoba or olive oil) given "product A". The product A is a dilution 1/100 of JR101s that is under maceration (optional) during 2-3 weeks. (Agitation 5 minutes every day of the mix). The product A after maceration comprises two phases (oil + aqueous), the oil phase was recovered. After analysis, it appears that 90% of total JR101s synthesized is present in the oil phase.

The composition of the topical preparation is given in table 2.

Participants were explained how to apply the cosmetic product. Each participant applies the product two times a day and do not to use any other cosmetic products for the duration of

the study other than a neutral lotion. A picture was taken of each participant's face, one frontal picture and two sideways pictures (left and right). Then collagen and elastin levels were measured by means of the DermaLab® Combo. The participants were given a jar of the cosmetic composition (50ml), a supply that would be sufficient for a month's time. After
5 each month the participant had to return for another set of facial pictures and measurement of elastin and collagen levels as well as to receive additional cream.

The measurement always started with the ultra-sound probe for testing the collagen levels. Collagen levels were tested at three different places on the skin, one at the forehead, one at
10 the cheek, and one at the chin. The probe was placed at the specific part of the skin and an ultrasound picture was taken. The obtained picture of the skin as well as the collagen intensity score was stored on the machine. Thereafter, elastin levels were measured using the elasticity probe, on two places of the skin, namely the cheek and the chin. The suction cup was attached to the skin and expanded by the pumping mechanism of the DermaLab®.
15 The different elasticity scores were stored on the machine. These measures were used for the data analysis.

Example 2:

For analytical reasons participants were divided into four different age groups. In the first
20 group participants were younger than 55 years of age; in the second group participants had an age comprised between 55 to 64 years. In the third group they had between 65 and 74 years of age and in the fourth group they had over 75 years of age.

To assess collagen levels, 5 measures were performed (Time of measurement: start, 1
25 month, 2 month, 3 month, 4 month) at three skin locations (measurement area: front, cheek, chin) repeated with measures analysis of variance (ANOVA) with collagen score as the dependent variable. Importantly, there was a significant main effect of Time in a F-test, $F(4,92) = 8.91$, $p < 0.001$. More specifically, there was a significant linear trend, $F(1,23) = 55.91$, $p < 0.001$. Indeed in a statistical analysis a specific test has to be performed, the F-
30 test, generally used to analyze the main effects. It analyses the average score in one particular group (in the present case the scores at the beginning) and how they differ from another group. By doing this for several groups (in this case the scores at the beginning of month 1, month 2 etc.) you use the F-test which returns a specific value.

IF the value is 0 there is no effect. The values 4 and 92 indicate the variability degrees of the
35 test itself. Important is to know that the p-value is a kind of probability score. What is done with the F-test is to see how large the probability is to obtain these scores if there is no

improvement. A p-value of 0.05 means there is a 96% chance that the scores of a participant between the time of measurement 1 and the time of measurement 2 will be different.

It is generally accepted that the effect is significant when the p-value is smaller than 0.05.

p<0.001 means that we have a 99.9% chance the scores are higher with subsequent measurements (later than previous ones). All of these are clearly the case in the present invention.

Participants' collagen scores were significantly higher after four months of application of the cream (*Mean Elasticity score (Mes)* = 41.9, Standard Deviation (*SD*) = 3.6), than at the start of the trial (*Mean Elasticity score (Mes)* = 28.1, Standard Deviation (*SD*) = 1.6). For clarification, (*Mes*) is the average collagen intensity score and (*SD*) the average deviation thereof. Mean collagen scores averaged over all the probed areas were increased by four points after one month of cream use, eight points after two months, fourteen points after three months and by fifteen points after four months.

The main effect of measurement area also reached significance, $F(2,46) = 18.95$, $p < 0.001$. Collagen scores were higher at the chin region (*Mean Elasticity score (Mes)* = 45.3, Standard Deviation (*SD*) = 2.8), than at the front or cheek (front: *Mean Elasticity score (Mes)* = 29.6, Standard Deviation (*SD*) = 1.3; cheek: *Mean Elasticity score (Mes)* = 33.9, Standard Deviation (*SD*) = 1.8). The interaction effect of time x place however was not significant, $F(8,184) = 0.97$, $p = 0.46$, providing evidence that the cream had effects in the same direction on all places of the face. The mean scores for the different areas can be found in Table 2.

Table 2:

In table 2, are given Mean Collagen scores (and standard deviations) at the beginning of the study and after one, two, three and four months for the different measurement areas.

"*Mes*" stands for "*Mean Elasticity score*"

"*SD*" stands for "*Standard Deviation*"

	Start		1 Month		2 Months		3 Months		4 Months		Difference	
	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD
Front	23	2	28	4	29	3	32	3	36	4	13*	3
Cheek	27	2	29	2	35	4	37	3	42	5	15*	3
Chin	35	2	39	4	43	4	59	3	59	6	15*	4

* Significant with $p < 0.05$

Subsequently an ANOVA was performed in which we included the age group variable was included as a between-subjects factor. The effect of time remained significant, $F(4,80) =$

6.71, $p < 0.001$. However, there was no main effect of Age Group, $F(3,20) = 0.19$, $p = 0.90$. Participants did not have significantly lower collagen scores depending on their age. This might be due to the low number of participants and heterogeneity in the samples. There was no interaction effect of Time x Age group (see Figure 3), nor any other significant interaction effects, $F_s < 1$, $p_s > 0.50$. The Time effect however was significant in all four of the age groups, showing that, although there were slight differences in the scores, the therapy was efficient for all samples.

To assess skin elasticity, 5 measures were performed (time: start, 1 month, 2 month, 3 month, 4 month) at two skin area (measurement area: chin, cheek) repeated two times (score: E, VE) with repeated measures analysis of variance (ANOVA) on the elasticity scores. Importantly, there was a significant main effect of time, $F(4,96) = 8.02$, $p < 0.001$. Again a significant linear trend was observed, $F(1,24) = 27.87$, $p < 0.001$. Elasticity scores were significantly higher after four months of application of the topical preparation (cream) (Mean Elasticity score (Mes) = 3.55, Standard Deviation SD = 0.3), than at the start of the trial (Mean Elasticity score (Mes) = 2.75, Standard Deviation SD = 0.3). Mean elasticity scores averaged over both the probed areas were increased by 0.3 points after one month of topical preparation (cream) use, by 0.7 points after two months, 0.7 points after three months and by 0.8 points after four months.

There was also a significant main effect of score, VE-scores are lower than E-scores. However, there was no main effect of place. More importantly, the interaction effect of time x place was not significant and neither was the three-way interaction effect, $p_s > 0.50$. The mean scores for the different areas can be found in Table 3.

Table 3.

In table 3, are given Mean Elasticity scores and standard deviations at the beginning of the study and after one and two months for the different measurement areas.

"Mes" stands for "Mean Elasticity score"

"SD" stands for "Standard Deviation"

(E) is the Young's modulus. (VE) is the viscoelasticity.

	Start		1 Month		2 Months		3 Months		4 Months		Difference	
	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD	Mes	SD
VE-Cheek	0.8	0.2	1.2	0.4	1.3	0.1	1.2	0.3	1.3	0.4	0.5	0.3
E - Cheek	4.4	1.1	4.6	1.0	5.2	1.0	5.1	0.6	5.5	0.9	1.1*	1.0
VE - Chin	0.7	0.1	0.8	0.2	1.1	0.3	1.1	0.1	1.1	0.3	0.4	0.2
E - Chin	5.1	0.9	5.4	1.0	6.1	1.3	6.1	1.0	6.3	1.2	1.2*	1.1

* Significant with $p < 0.05$

In accordance with the analysis of the collagen scores, an ANOVA was performed using in which we used the age group variable as a within-subjects factor. The effect of time was again significant, $F(4,84) = 8.56$, $p < 0.001$. There was no main effect of Age Group, $F(3,21) = 1.78$, $p = 0.18$. Participants did not have significantly lower elastin scores depending on their age. This might be due to the low number of participants and heterogeneity in the samples. Importantly, there was no interaction effect of Time x Age group, $F(12,84) = 0.87$, $p = 0.58$. The intervention had no differential effect related to the age of the participants.

Pictures of the skin collagen are shown in figure 1 and figure 2. In line with the data, the images after treatment show significant increased intensity. It appears that more interconnected collagen fibres are present in the dermis of the skin. Also, spots representing collagen seem to be more connected and closer to the epidermal layer.

A decline in facial wrinkles is expected but could not be precisely assessed using in the facial pictures of the participants. More studies should be performed.

Hair growth was also assessed on a 85 years old participant to the study suffering from hair loss and thinning hair. The person applied the topical preparation (cream) on the base of the scalp on her forehead for 6 months. Subsequent analysis showed the return of healthy and thick hair after already 3 months.

Men with DHT caused by hair thinning applied a spray of the composition of the present invention (JR101) during 2 months on the thinning area of the back of the scalp. Hair started to grow thicker and more abundant after 2 months.

Skin burn was assessed on a lab technician who burned both hands. One hand was treated during one month with the composition of the present invention (JR101), and the other not. After one month the hand treated with JR101 developed new smooth skin. The other untreated hand developed calluses instead.

5

Discussion

In a four-month study collagen and elastin levels in the skin were investigated together with the effectiveness of the compound of the present invention (JR 101) in a topical composition (cream) on these levels. Results imply that the topical composition is highly effective in stimulating collagen and elastin levels in the skin on a number of different places in the face. The effects on the skin seem to persist at least throughout the two first months and seem to be observed for all different age groups. The effects on the collagen levels after two months are in the order of 8 intensity points, be it a 30 % increase in collagen compared to baseline. After four months the increase was up to 15 points or a 55 % increase in collagen compared to baseline. The effects on elastin levels after two months are in the order of 0.7 elasticity points, be it a 25 % increase in elastin compared to baseline. After four months the elastin levels were raised by 28 % compared to baseline.

The effect of the topical composition on wrinkle reduction should follow from this increase in elastin and collagen levels. This should start immediately when starting the treatment, however as the collagen fibres are build up in the skin, it will take some time for those fibres to connect and reach the surface of the skin. A large effect on the skin should be evident after approximately three to four months.

Example 3:

Twenty volunteers (8 women) participated in this study. The mean age of participants was 54 years old (SD = 11 years). Participants had no history of hair implants and had normal eating and sleeping patterns.

Participants first read and signed an informed consent form in which they gained information about the hair regeneration product. They received information that this product JR101s was designed to increase hair growth, that it was based on natural compounds and that use of the product would not lead to harmful effects. Participants received explicit instructions on how to use the product and were asked to apply the product at least once a day on their scalp and not to use any other hair growth or regeneration products for the duration of the study.

In order to measure hair growth, hair thickness and color regeneration participants had a monthly session to screen their progress. In this session photos were taken to measure and

count actual hair increase and questionnaires were filled in probing for the effects of the product use.

Questionnaires involved 14 questions and was based on the hair growth questionnaire of Barber (1998). Participants answered by indicating yes or no for each question. The first two questions were: 'Did you notice new hair growth during the past month?' and 'did you notice new hair growth since the start of treatment?'. The next two questions asked the same question for hair loss: 'Did you notice any new hair loss during the past month/ since the start of the treatment?' The sixth question was: 'Did you notice more hair loss than before since the start of the treatment?' Next, participants answered the questions: 'Did you notice that your hairs felt thicker during the past month/ since the start of the treatment?' and 'Did you notice that your hairs felt more healthy during the past month/ since the start of the treatment?'. The tenth and eleventh question asked whether hairs felt less fragile during the past month/ since the start of the treatment. Finally, questions asked whether they had noticed their hair getting more colour and whether it became less grey/white during the past month/ since the start of the treatment.

The questions dealt with a number of issues and were aimed to probe noticeable differences, both during the last month and since the start of treatment. First, results were discussed for hair growth and hair loss. Than findings dealing with healthiness of the hair and strength and thickness were discussed. Finally, evidence for colour change were discussed.

Hair growth was probed with a two different questions. In Figure 26 data for noticeable hair growth is presented, both for hair growth during the past month and since the start of treatment. After 1 month of treatment 47% of participants noticed new hairs growing. After 6 months of treatment, 94% of participants had noticed new hair growth.

Questions probing for hair loss asked whether participants had noticed that any of the new hairs fell out and whether hair loss had increased since the start of the treatment. Over the whole course of the treatment, 14% of participants had noticed that some new hairs fell out. 20 % of participants indicated that at some point during the treatment they noticed an increase in hair loss since the treatment. Additional questions indicated that participants felt that this hair loss was due to more healthy hair taking the place of old, fragile hair.

Figure 27 shows the answers for the questions probing for new hair loss during the last month and more hair loss since the start of the treatment. Note that the data of the two alopecia patients were not taken up for these questions nor for any of the following questions.

The questions for healthiness of hair, thickness and fragility lead to similar answers for all participants, suggesting that they felt hair to become more healthy, thicker and less fragile.

Approximately 85-92% of participants had noticed an increase in healthy hair, thicker hair and less fragile hair during the treatment (Figure 28).

The final question asked participants whether they had noticed their hair getting more colour (e.g., less white/grey hair). For analysis of answers to these questions we only included the data of participants who had white/grey hair before the start of the treatment. Results indicate that all participants with white/grey hair noticed a significant increase in colour during the course of treatment (Figure 29).

For each participant one specific place was chosen for hair growth analysis. Typically, this was a bald spot or a spot with thinning hair. Hair growth was measured by counting and estimating the total amount of thick/thin hairs on the specific spot, on the basis of the digital analysis photograph.

A first analysis was one on the data of bald participants, including alopecia patient data. On average, the data provide clear evidence that both fine hairs and more thick hairs suddenly started to grow for participants who had no hair at the probed place (Figure 30).

For balding participants, we investigated % increase in total hair. These data clearly show a remarkable increase in hair growth. After 6 months, there was a 3 to 4 times overall increase in both long fine and thick hairs (Figure 31).

Analyses of data about thin and thick hair clearly show that participants with thin hair get a significant increase in the amount of thick hair (Figure 32).

Following the results of the questionnaires, data from participants with white/grey hair clearly show evidence that participants' hair gets more colour (Figure 33).

The data obtained via questionnaires and photo analyses provide clear evidence that the composition containing the compound of formula (I) of the present invention is highly effective in regenerating hair growth. Data suggest that application of the composition containing the compound of formula (I) of the present invention to the scalp leads to a significant increase in total amount of hairs, even in participants who had no hair at the probed place and in participants who have a clinical condition of alopecia totalis. Moreover, results suggest that the formula is potent at reviving the hair, leading to thicker and more healthy hairs as well as hairs with original hair colour. Overall these results suggest a regeneration of the hair and cells involved in the hair growth cycle.

However, it is clear that there is some individual variance in treatment effects. That is, not all participants showed the same increase in hair growth and healthy hair. Though this could be the result of a number of different factors, stressful factors and nutritional factors are likely involved.

In conclusion, the aim of this study was to examine whether the application of a lotion based on formula HRF1 would change hair growth significantly. The results obtained over a time period of more than six months were analysed. The results suggest that the composition

containing the compound of formula (I) of the present invention is highly effective at increasing hair growth.

Example 4:

- 5 One woman with brittle nails and a long lasting nail fungus problem, treated the nails of her foot twice daily for a period of one month. The nails became stronger and more shiny and the fungus in her toe gradually disappeared. After one month the toe was completely fungus free.

10

Experimental data:

Cream preparation (cosmetic and therapeutic):

The cream with JR101s as active ingredient/product for a pilot production was made according to following protocol: oil preparation :

- 15 Example of dilution 1/100: 40 mL (JR101s impure) + and 4 liters of oil (e.g.: jojoba or olive oil) = product A

One method of preparation is to agitate or vigorously mix both JR101s with the base oil to achieve oil product A which forms the basis of any type of topical application.

- 20 Another alternative method of preparation is to macerate the compound JR101s with the base oil. Maceration is a well know process. The preferred method of maceration is to add the compound JR101s with the base oil at the above mentioned ratio and agitate 5 minutes a day for 2-3 weeks at room temperature. The JR101s compound will optimally be mixed with the base oil and purified.

- 25 After the maceration process the man skilled in the art will notice that the product A has two faces (an upper phase: oil phase + a lower phase: aqueous phase). The man skilled in the art will then take the oil face being the purified part of the maceration process. Maceration delivers a somewhat more purified product but is not essential to the efficacy of the finished product as no toxic elements will enter the skin.

- 30 The following protocol illustrates some of the possible mixtures of a JR101s based cream, ranging from a very oily based cream for skin applications to a more aqueous base spray for hair growth applications, with JR101s mixed pure with the base oil or in a macerated form mixed with the base oil.

Table 4:

Ingredients of the cream	General range (% wt)	preferred value (% wt)	Pilot production of 100 liters of the cream of the present invention
Water	0-99.9	57	57
JR101s (pure or macerated)	0.1-99.9	13	13
acceptable vehicle = base oil (e.g. jojoba or olive oil)	0-99.9	7	7
Emulsifier (e.g. tefose® 2000)	0-50	3	3
Propylen Glycol	0-99.9	20	20
total		100	100

- 5 Comparative study of collagen recovery between (the topical composition (cream) + JR101s and the topical composition (cream) without JR101s (placebo)).

Table 5:

Topical composition	% of collagen recovery from 6 to 48 months	% of hair growing from 6 to 48 months	% of skin recovery from 6 to 48 months
Cream (Base oil + JR101s at 13% wt)	(45-100)±10	(65-90)±12	(80-95)±12
Cream (Base oil - JR101s) = placebo	(10-12)±15	(7-9)±10	(15-18)±19

- 10 The results of a comparative study of collagen recovery between (topical composition+ JR101s and without JR101s (placebo)) is given in table 5, the first value in brackets corresponding to a 6 months treatment and the second to a 48 months treatment), and 100% collagen or skin recovery corresponding to the total collagen in the skin and 100% hair growing to the presence of hairs of 2 to 6 cm long. In table 5 the base oil used is olive oil.

- 15 In conclusion, the hair growing effect and the skin recovery are directly involved with collagen recovery. The compound JR101s has positive effect in collagen recovery. The placebo test (control) of table 5 using base oil only (olive oil or jojoba oil) shows fluctuating collagen levels but no upward trend and confirms the JR101s action in collagen

recovery. It is clear that the placebo study shows some collagen recovery but due to the standard variation it also shows that the subjects lost collagen. This is normal as collagen levels go up and down depending on exposure at external factors such as sun (UV), stress and nutrition. The Standard $\pm$ deviations should reflect that. Therefore the surprising effect
5 (% of collagen recovery and % of hair growing from 6 to 48 months) is only due to the active compound of formula (I) of the present invention, i.e. JR101s).

A man skilled in the art would know that the results mentioned in table 5 (when using JR101s with a base oil) would not be obtained by a simple massage of the skin head. The results obtained by a simple massage of the skin head would be similar or even lower than
10 those obtained when using the placebo.

Although the invention has been described in conjunction with specific embodiments thereof, it is evident that many alternatives, modifications and variations will be apparent to those skilled in the art. Accordingly, it is intended to embrace all such alternatives, modifications and variations that fall within the spirit and broad scope of the appended claims.

References:

[1] Ulf Peters: Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August **2002**

[2] Gert Köbrich: Bredt Compounds and the Bredt Rule. Angew. Chem. Internat. Edit **1973**

[3] A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins: Lease, T.G., et al J Am Chem Soc **1993**

[4] Wilhelm F. Maer and Paul von Ragué Schleyer: Evaluation and Prediction of the stability of Bridgehead Olefins. J. Am Chem Soc **1981**, 103, 1891-1900

[5] Stephen L. Mayo et al: DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation. J. Phys Chem. **1990**, 94, 8897-8909.

[6] Bartlett S, Bolt A, Ironmonger A, Joce C, Nelson A, Woodhall T. Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides. Chemistry. **2005** Oct 21;11(21):6277-85.

[7] Li C1, Choi P. Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers. J Phys Chem B. **2006** Apr 6;110(13):6864-70. Curcio, N.M. & Parish, L.C. (2009). Injectable fillers: An American perspective. *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279.

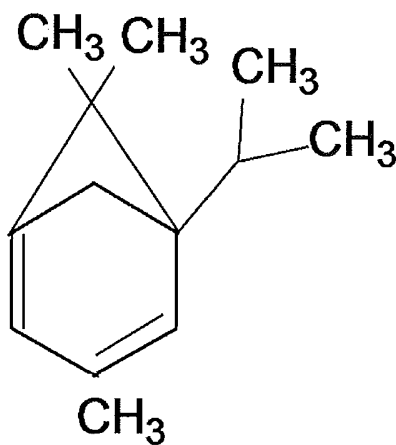
DermaLab Combo (2010). Cortex Technology, Denmark.

De Rígal, J., Escoffier, C., Querleux, B., Faivre, B, Agache, P, & Lévêque, J.J. (1989).

Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 93, 621-625.

Claims:

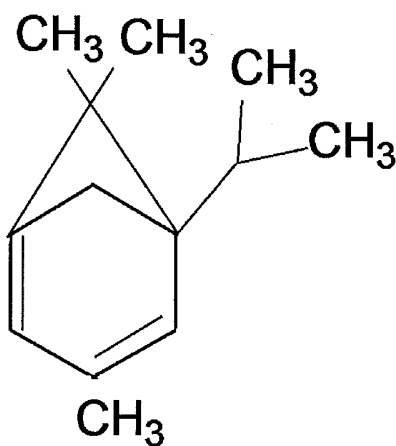
1. **Compound** having the Formula (I):



5

Formula (I).

2. Compound having the Formula (I):

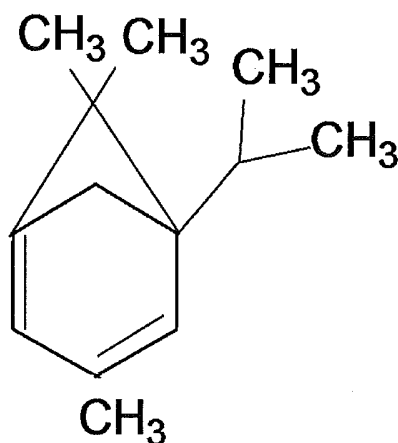


10

Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as a medicament.

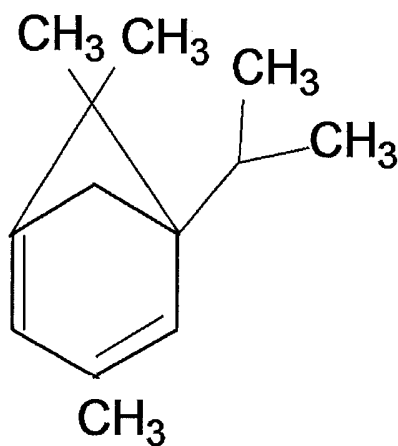
3. Compound having the Formula (I):



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in preventing or treating the human skin against heat and/or chemical burns or scalds and/or alopecia.

4. **Composition** comprising at least an acceptable vehicle and an effective amount of the compound of formula (I)



Formula (I).

5. The composition of claim 4, wherein it contains 0.001% to 99.9% by weight, preferably 0.1% to 99.9% by weight, more preferably 0.1% to 50% by weight, most preferably 0.1% to 20% by weight, even more preferably 0.1% to 15% of the effective compound of formula (I).

6. The composition of any of claims 4 or 5, wherein the acceptable vehicle is selected from the group consisting of palmitic acid, palmitoleic acid, erucic acid, eicosenoic acid, docosenoic acid, oleic acid and linoleic acid.

5 7. The composition according to any of claims 4 to 6, wherein the compound of formula (I) is a topical anti-aging compound for application to the human skin, hair and nails defined to include in active form at least the following categories of anti-aging ingredients: DNA repair, cellular repair, anti-wrinkle, anti-redness, anti-pigment, anti-UV damage, anti-oxidant, barrier repair, emollient/moisturizer characteristics, pro-collagen, anti-abnormal skin lesions, nail anti-fungal and UV damage reversal or a
10 combination thereof.

8. The composition according to any of claims 4 to 7 comprising:

- compound of Formula (I): 0.1% to 99.9% by weight
- 15 - acceptable vehicle: 0% to 99.9% by weight
- water: 0% to 99.9% by weight
- emulsifier: 0% to 50% by weight
- propylene glycol: 0% to 99.9 % by weight

20 9. Use of the composition of any of the claims 4 to 8 to increase the levels of collagen and elastin in the human skin.

10. Use of the composition of any of the claims 4 to 8 for hair or nail growth.

25 11. Use of the composition of any of the claims 4 to 8 for the cosmetic skin rejuvenation and repair.

12. Use of the composition of any of the claims 4 to 8 for the cosmetic nail rejuvenation and nail repair.

30 13. Cream comprising the composition of any of claims 4 to 8.

14. The cream according to claim 13, being for cosmetic or therapeutic use.

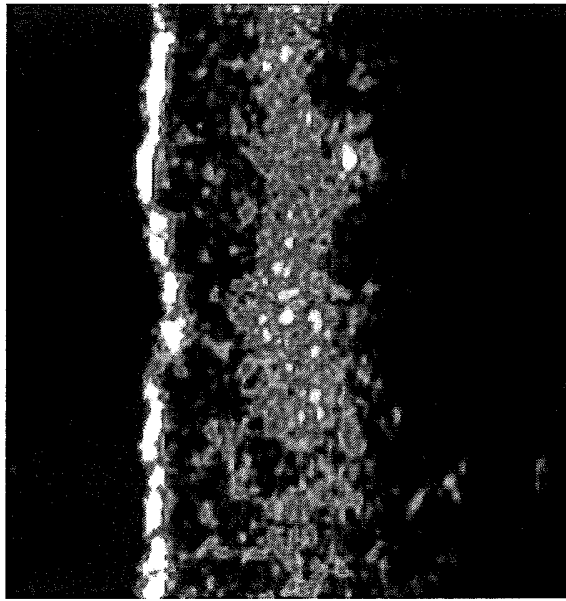


FIG.1

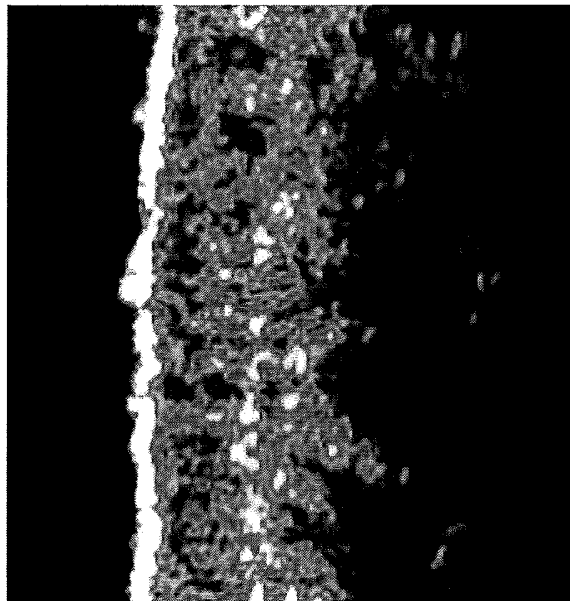


FIG.2

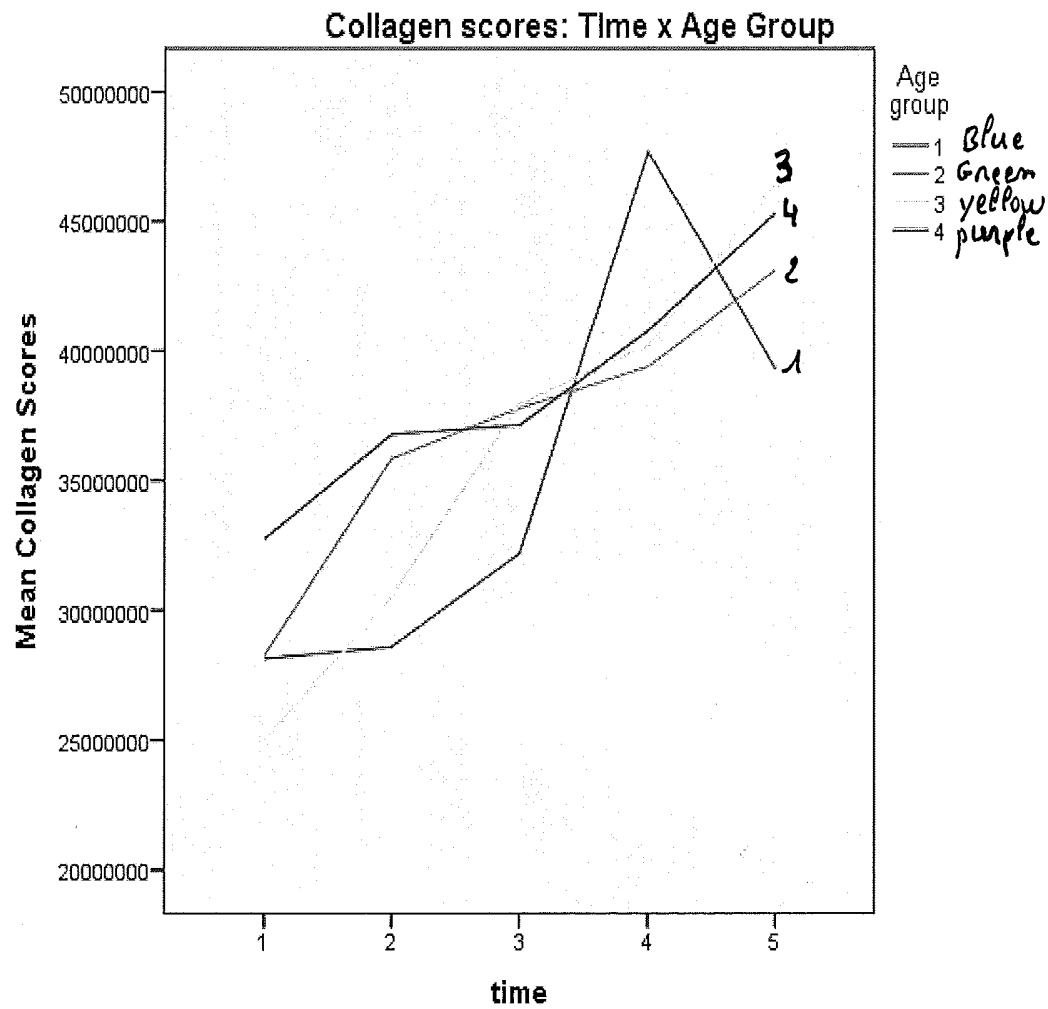


FIG.3



FIG.4

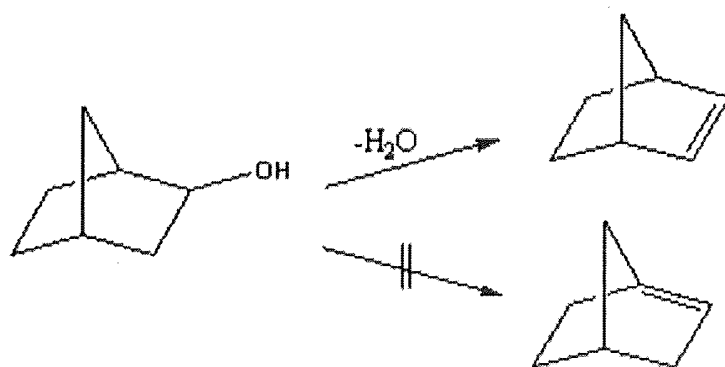


FIG. 5

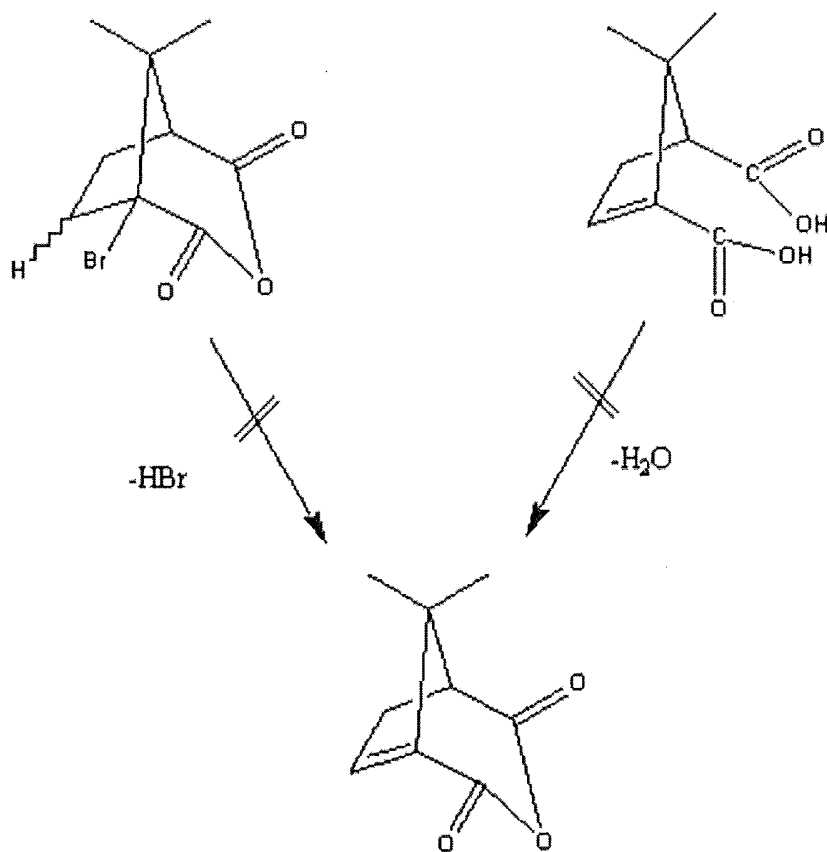
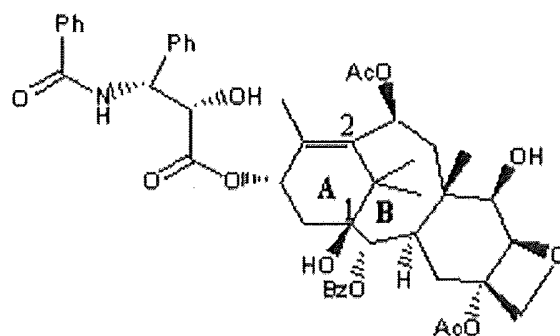


FIG. 6



Taxol

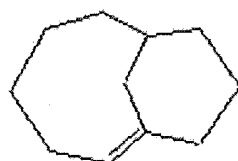


FIG.7

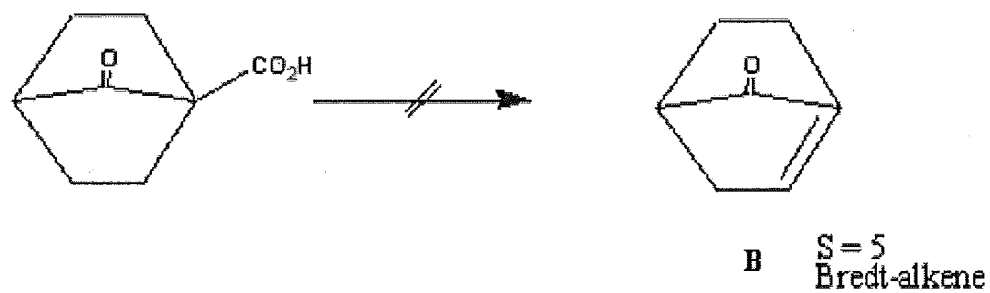
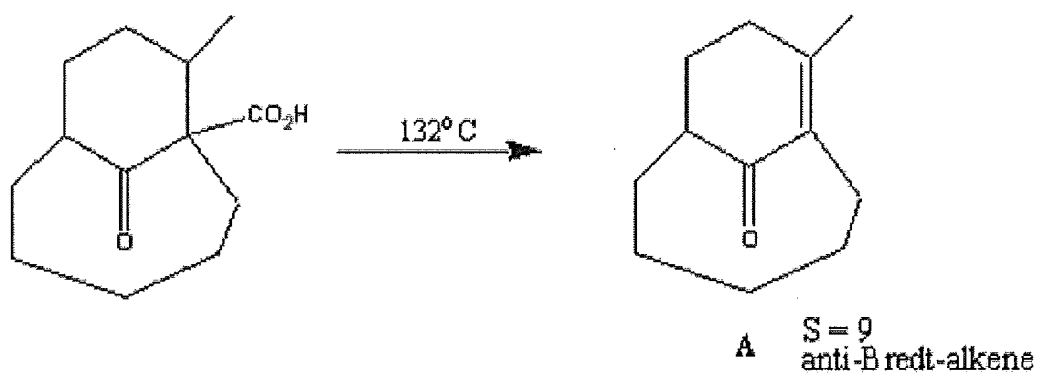


FIG.8

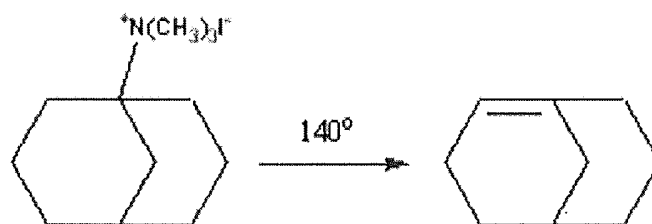


FIG.9

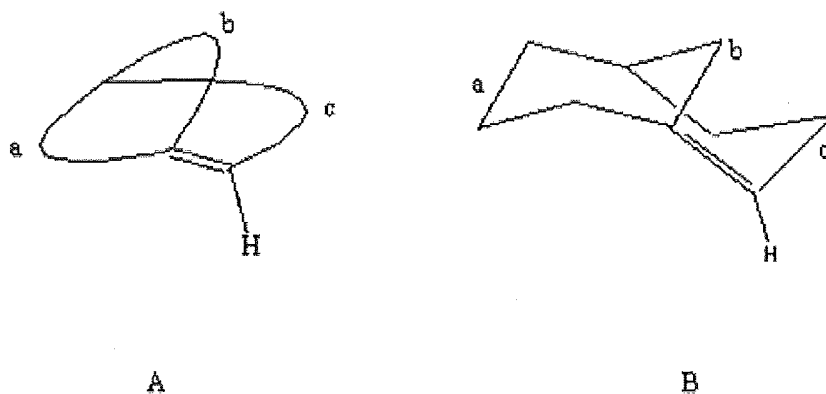


FIG.10

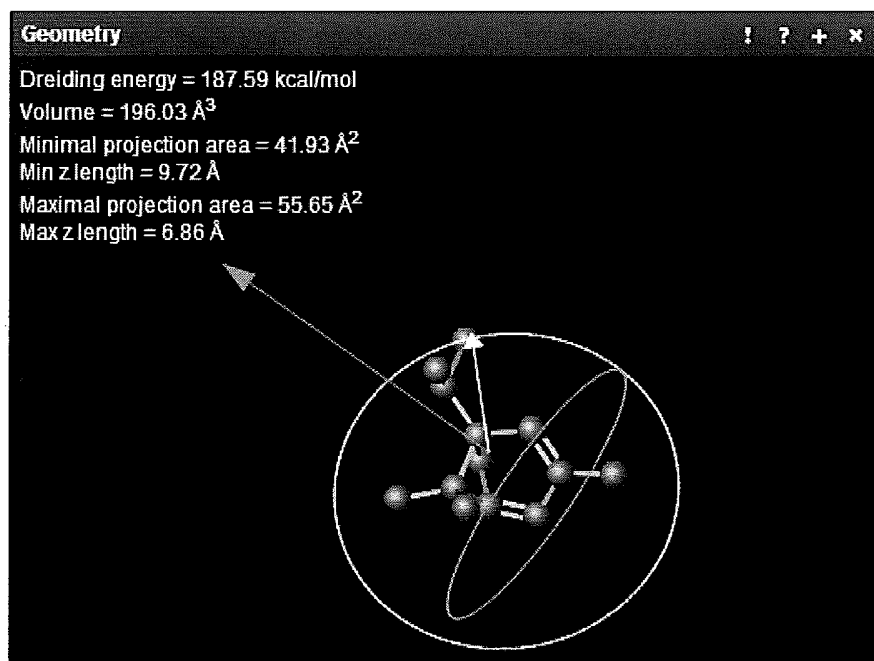


FIG. 11

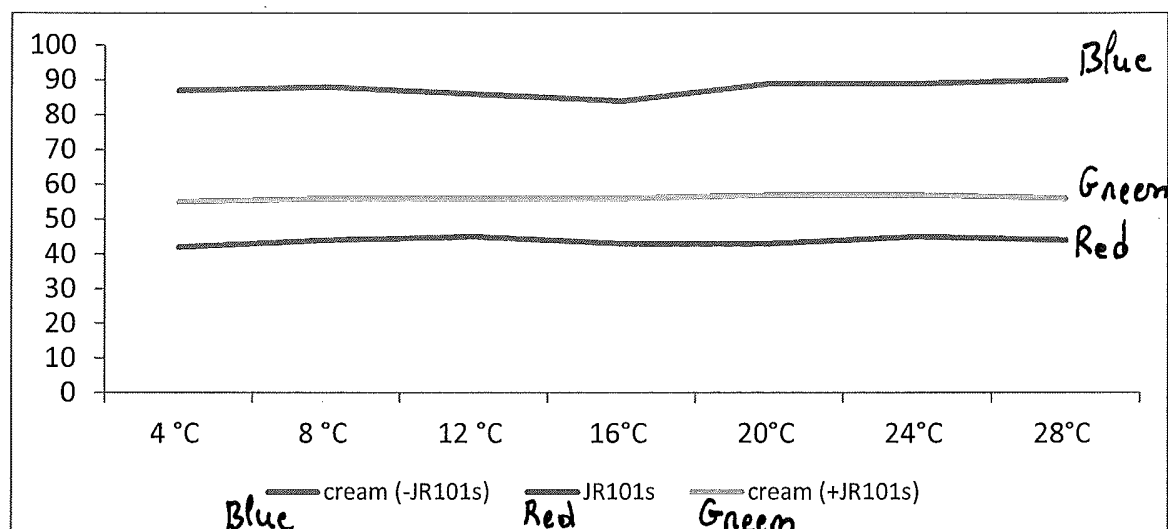


FIG.12

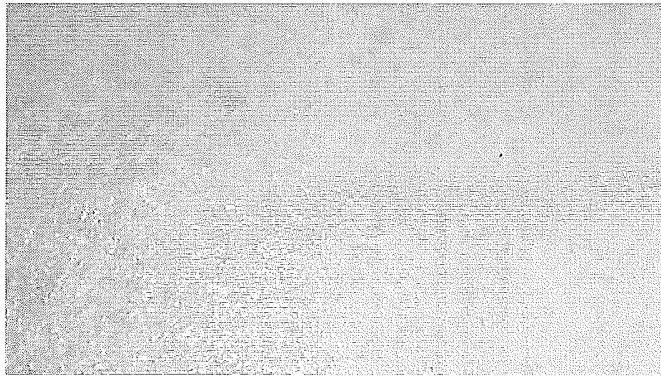


FIG.13

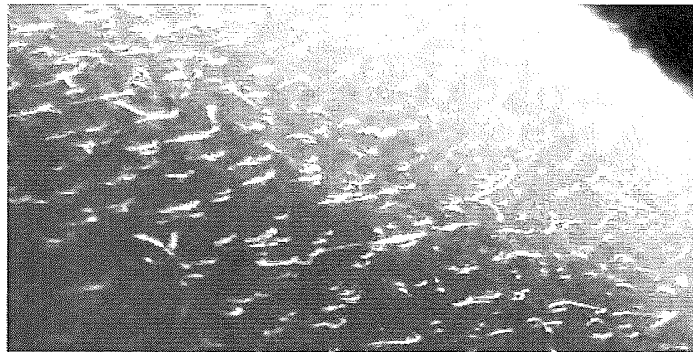


FIG.14

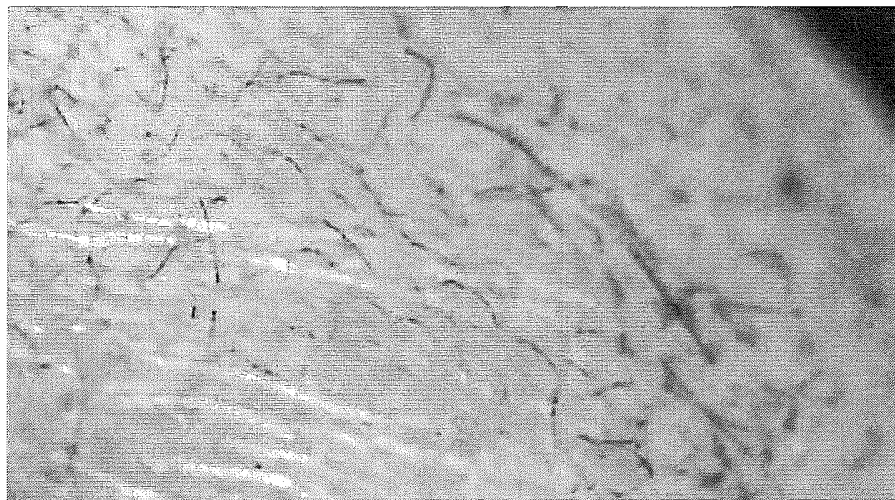


FIG.15



FIG.16



FIG.17

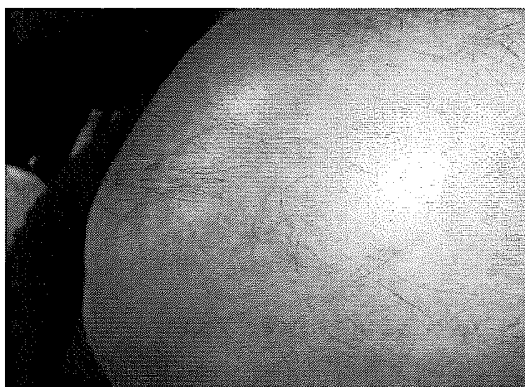


FIG.18



FIG.19

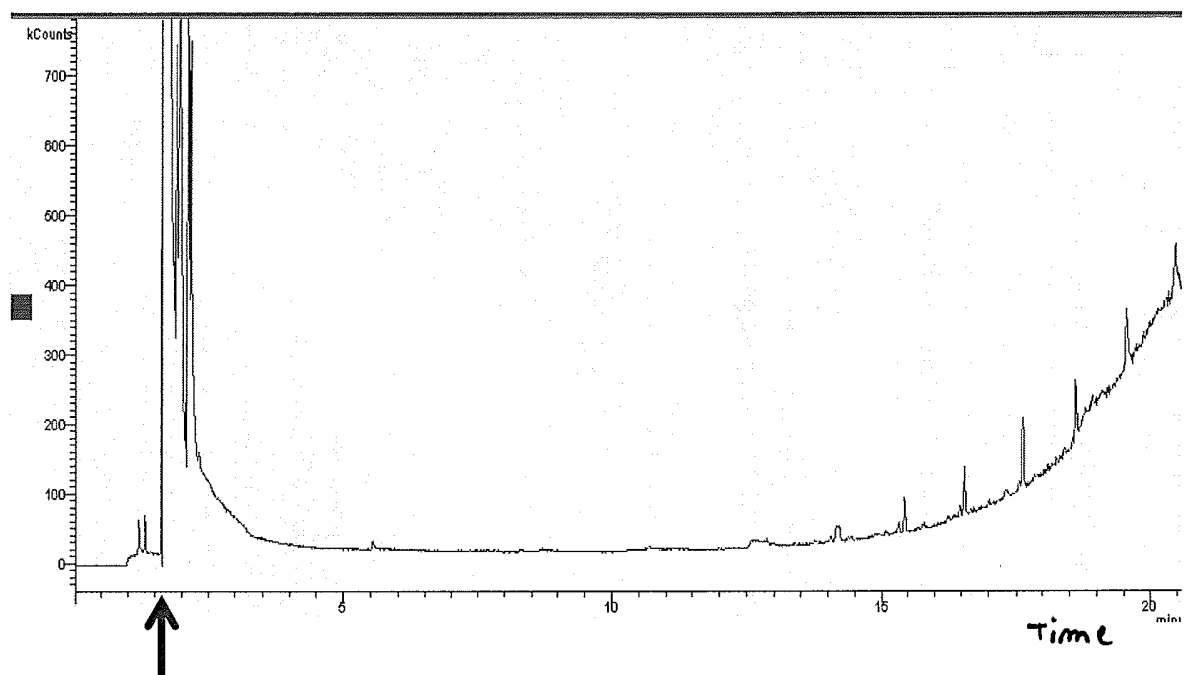


FIG.20

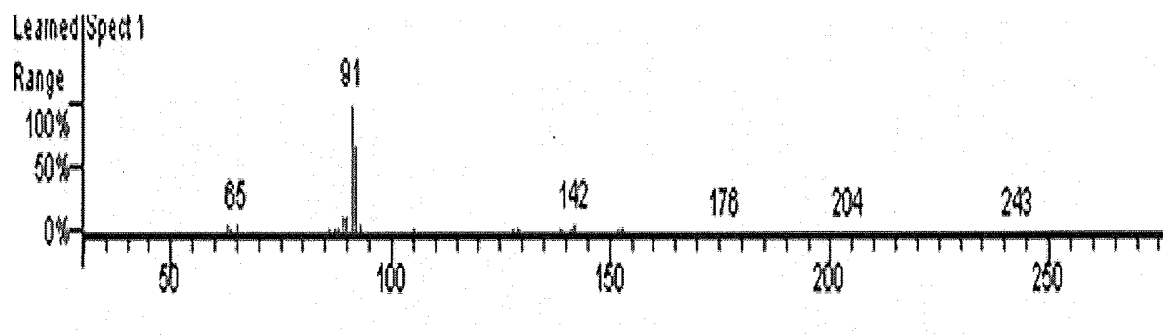


FIG.21

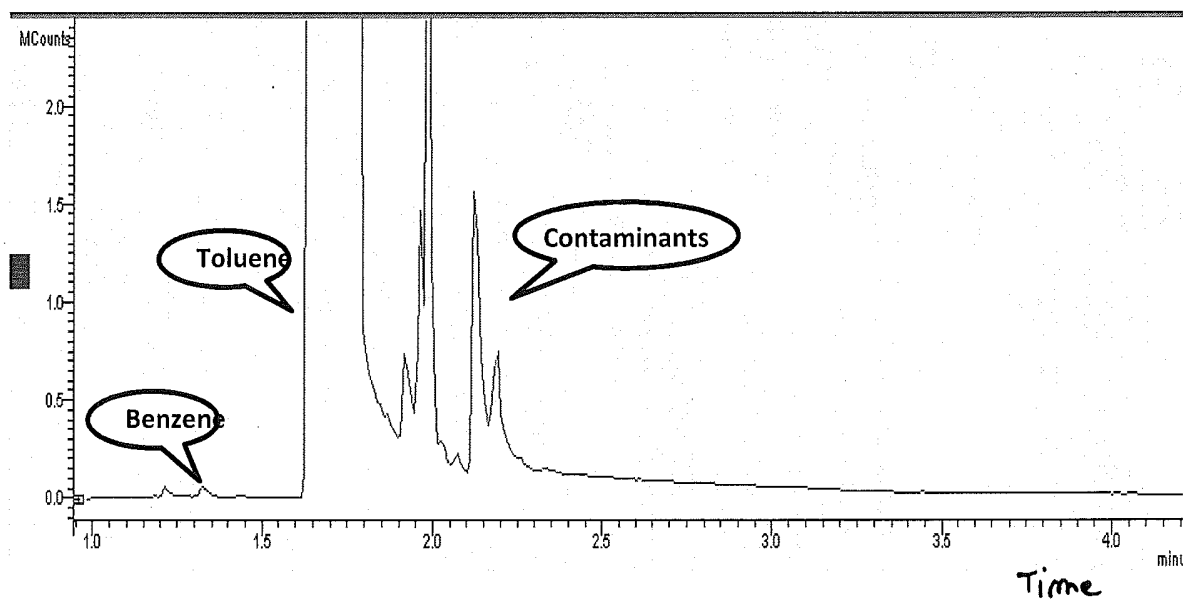


FIG.22

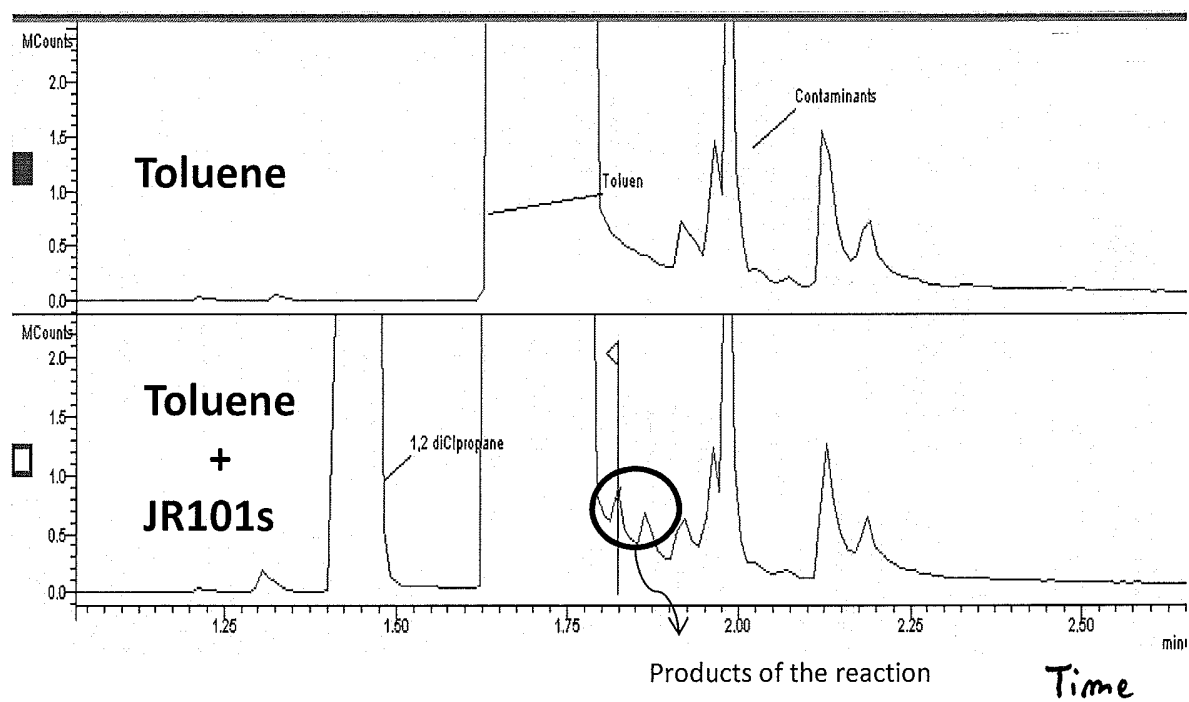


FIG.23

11/14

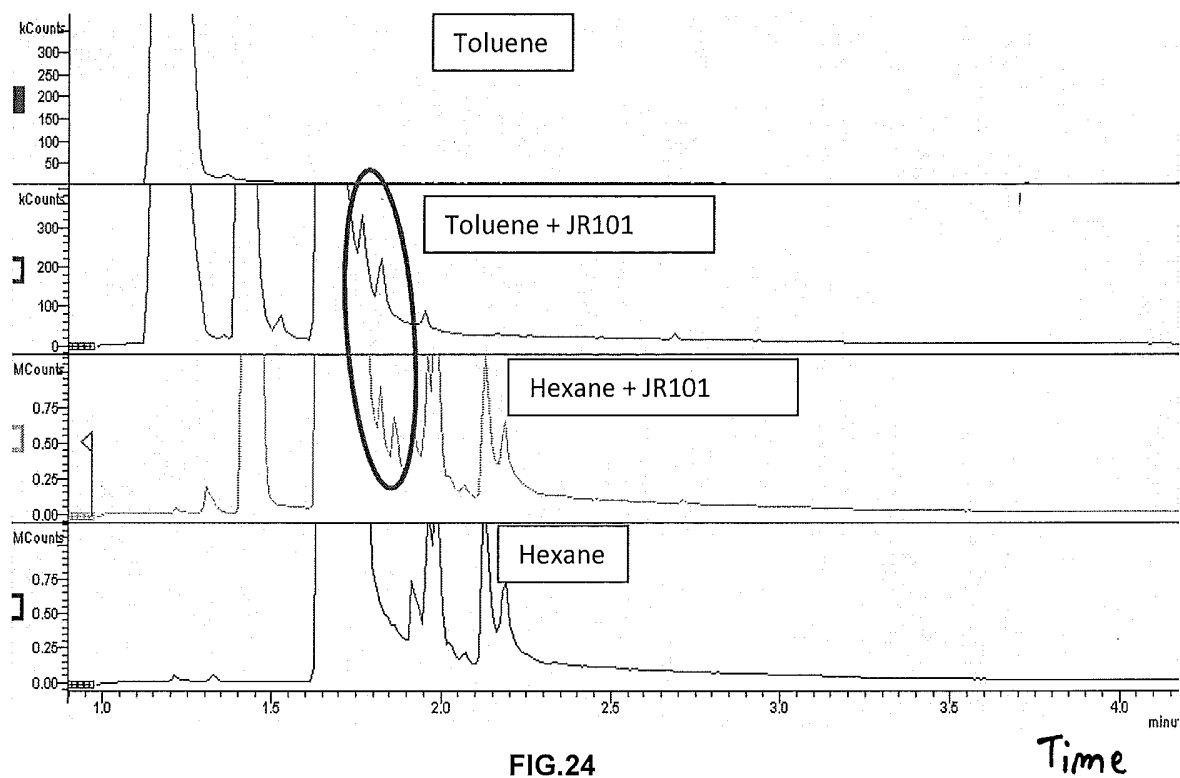


FIG. 24

Time

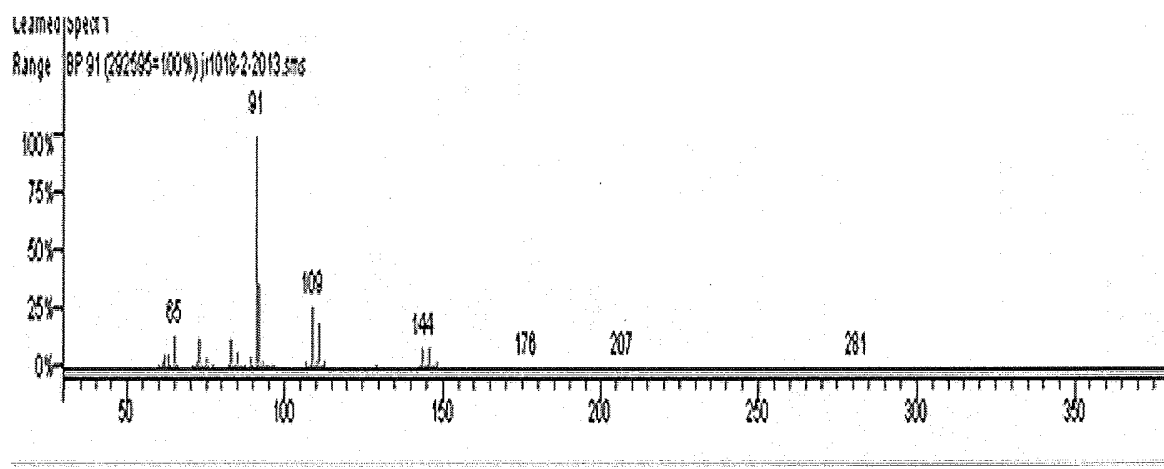


FIG. 25

12/14

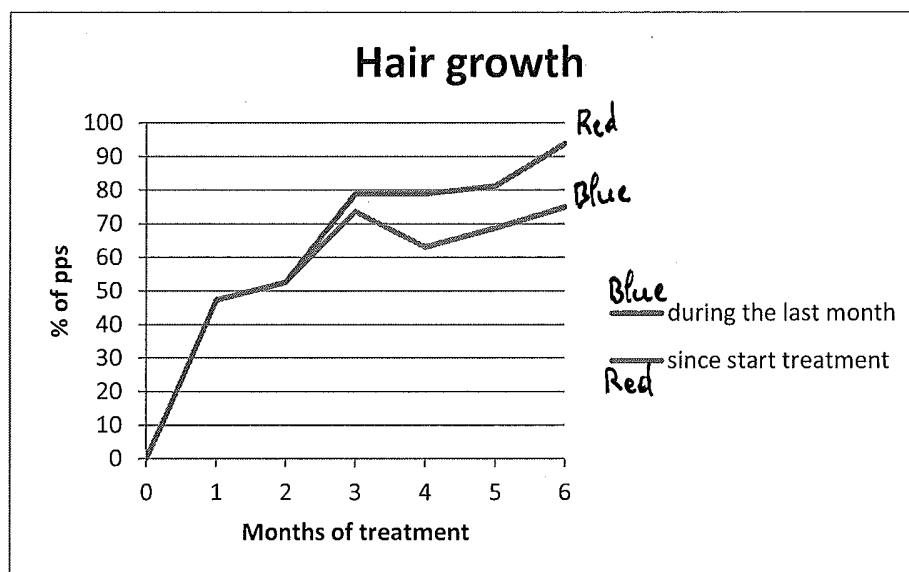


FIG.26

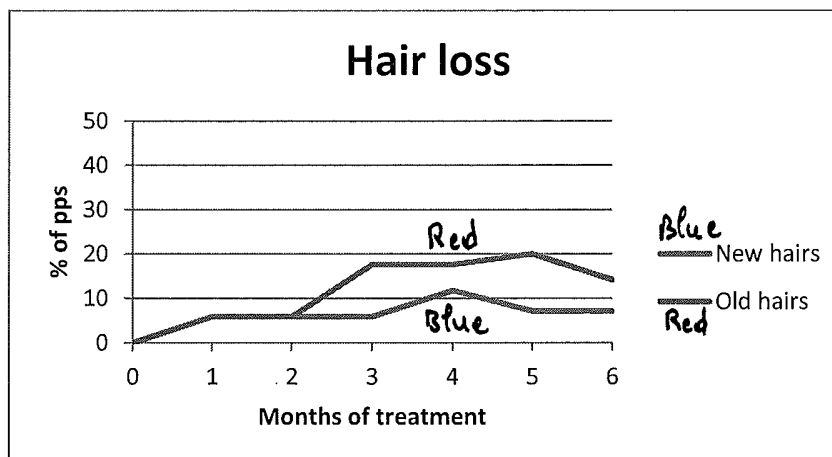


FIG.27

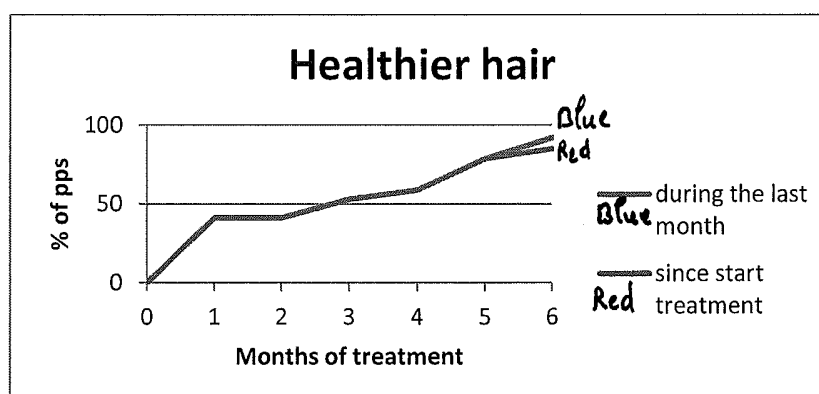


FIG.28

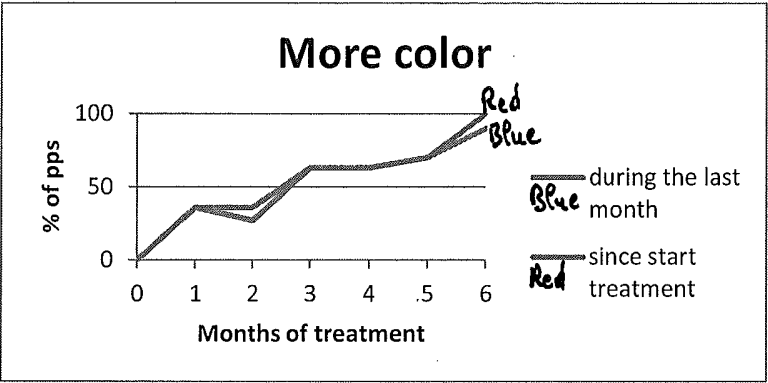


FIG.29

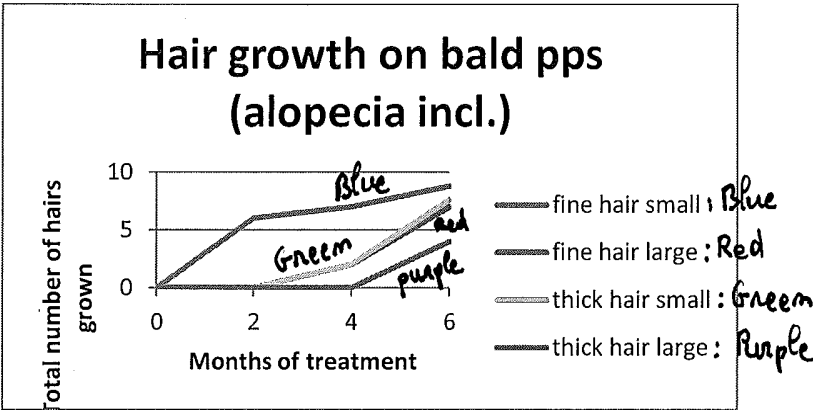


FIG.30

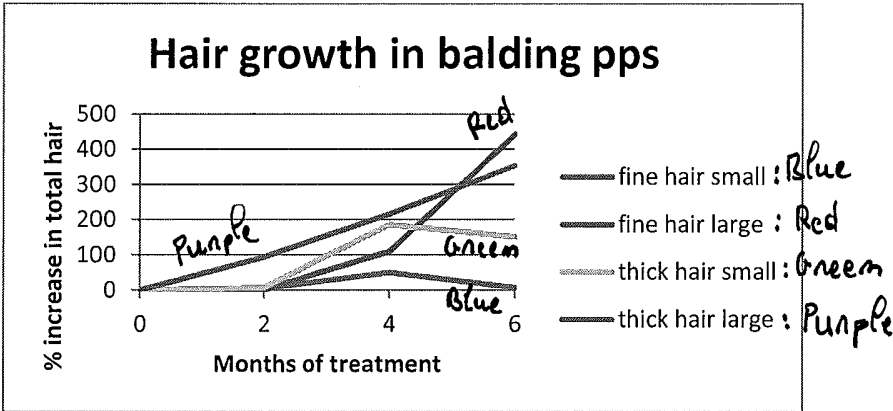


FIG.31

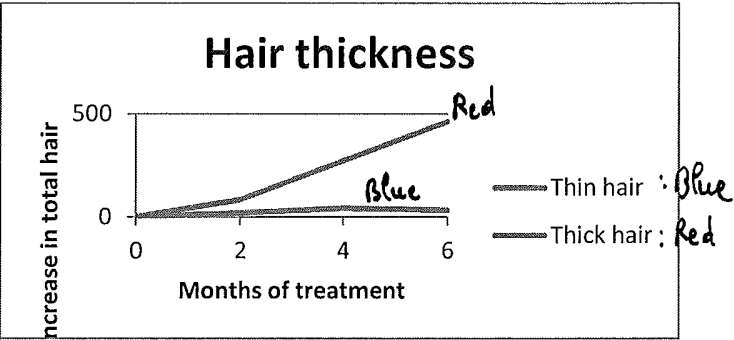


FIG.32

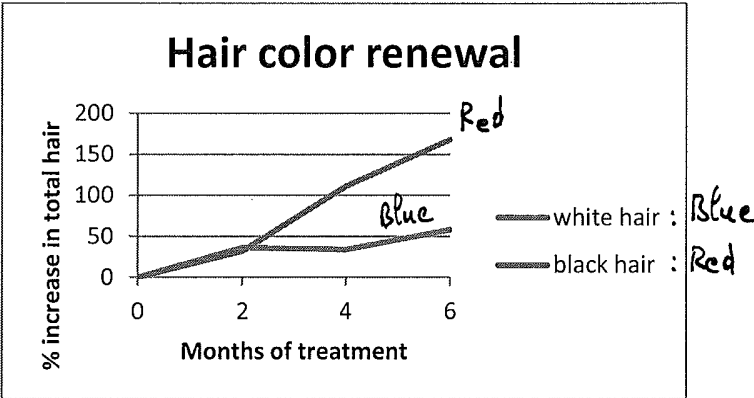


FIG.33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C13/39 A61K8/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Gert Kobrichl: "Bredt Compounds and the Bredt Rule", Tetrahedron Angew. Chem. internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. lap. J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber, 1 January 1970 (1970-01-01), pages 71-2744, XP055115933, Retrieved from the Internet: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/anie.197304641/asset/197304641ftp.pdf?v=1&t=humc9c90&s=5d37e8016c1ee45550be2820490678e935f6d16d [retrieved on 2014-04-30] cited in the application page 464, paragraph 1 - page 465, paragraph 3 page 466 - page 467, paragraph 4 page 470, paragraph 8 - page 471, -/--	1-14
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 December 2014		Date of mailing of the international search report 11/12/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Patteux, Claudine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069424

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	paragraph 9 page 472; compounds 68, 87 ----- WILHELM F. MAIER ET AL: "Evaluation and prediction of the stability of bridgehead olefins", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 103, no. 8, 1 April 1981 (1981-04-01), pages 1891-1900, XP055120199, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00398a003 cited in the application page 1892, column 1, paragraph 2 page 1893, column 1, paragraph 4 - paragraph 5 page 1896; table 1; compound 10 table 2; compound 10 -----	1-14
X	ERMER ET AL: "Structures, energies, and reactivities of bridgehead olefins", ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG. TEIL B, ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, VERLAG DER ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TUEBINGEN, DE, vol. 32B, no. 7, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 837-839, XP008169619, ISSN: 0340-5087 cited in the application page 837, column 2, paragraph 2 - paragraph 3 page 838; table 1; compound 3.1.1 -----	1-14
T	DEREK L. RANSLEY: "The Alkylation of Benzene with 1,2-Dichloroalkanes", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 31, no. 11, 1 November 1966 (1966-11-01), pages 3595-3599, XP055115841, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo01349a029 the whole document -----	1-14
T	SHINJI MASUDA ET AL: "The participation effect of halogen atoms in stereospecific Friedel-Crafts alkylations", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 3, 1 January 1980 (1980-01-01), page 86, XP055115837, ISSN: 0022-4936, DOI: 10.1039/c398000000086 the whole document -----	1-14
T	DD 285 092 A5 (BUNA CHEM WERKE VEB [DD]) 5 December 1990 (1990-12-05) the whole document ----- -/--	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/069424

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KENNETH J. SHEA ET AL: "Influence of strain on chemical reactivity. Relative reactivity of torsionally distorted double bonds in MCPBA epoxidations", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 114, no. 8, 1 April 1992 (1992-04-01), pages 3044-3051, XP055155602, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00034a042 cited in the application the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DD 285092	A5	05-12-1990	NONE

COLOMBIA

PODER

El (los) JOVENTIS S.A.

Domiciliados en 80, Rue des Romains, L-8041, Strassen,
LUXEMBURGO

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Para la obtención de protección de variedades vegetales
- c) Para la obtención de registros sanitarios;
- d) Para la obtención de registros de derechos de autor.
- e) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 7 de marzo de 2016

en **Munich**

por **Robert Fichter**

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned JOVENTIS S.A.

Of 80, Rue des Romains, L-8041, Strassen,
LUXEMBURG

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) For the obtainment of plant variety protection
- c) For the obtainment of Sanitary registrations;
- d) For the obtainment of copyright registrations
- e) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 7 March 2016

in

by

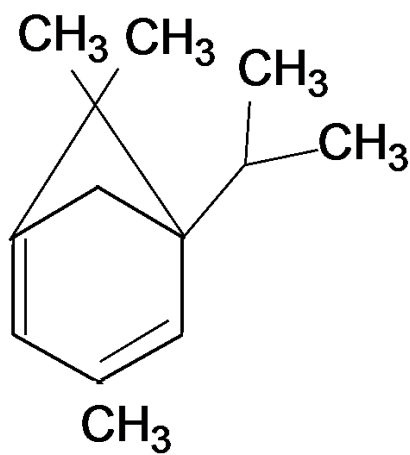

Munich
Robert Fichter

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto bicíclico de Fórmula (I), a una
5 composición para uso cosmético y terapéutico y a una composición que incluye un
vehículo aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I):



Formula (I).

FIGURAS

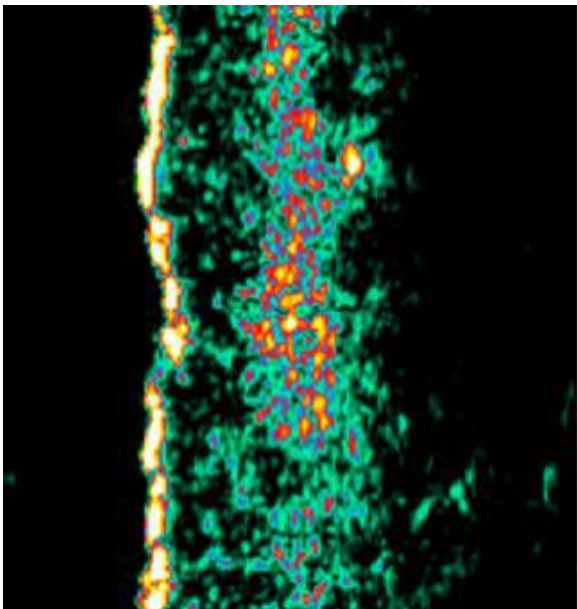


FIG.1

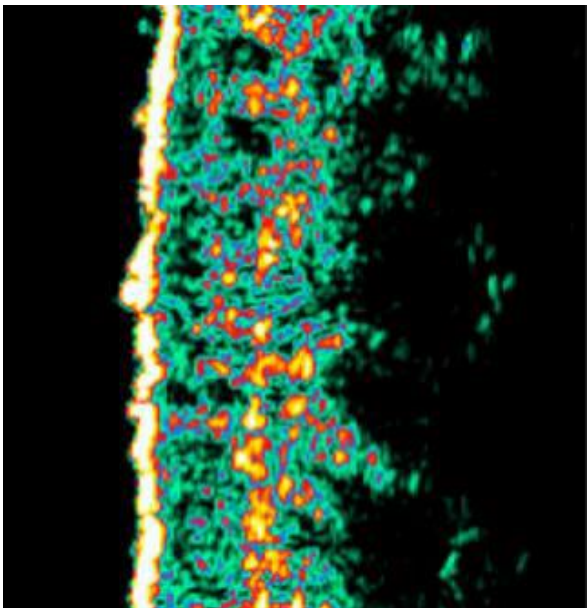
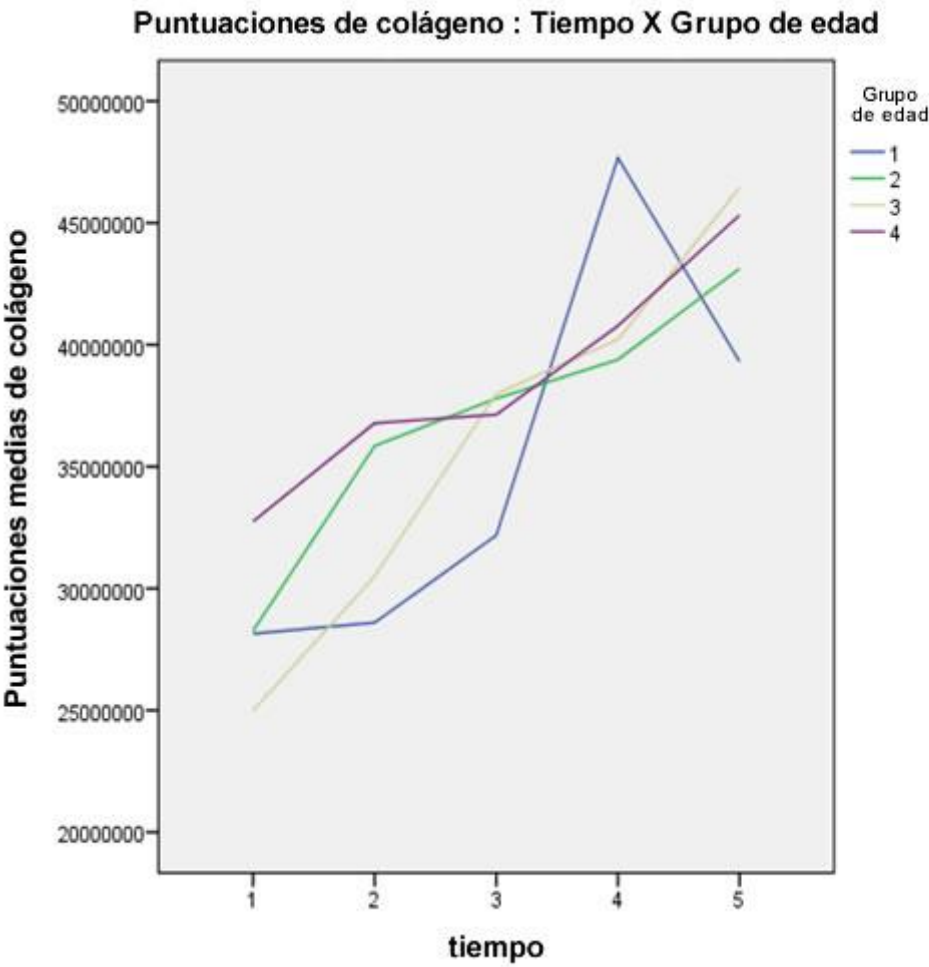


FIG.2



5

FIG.3



FIG.4

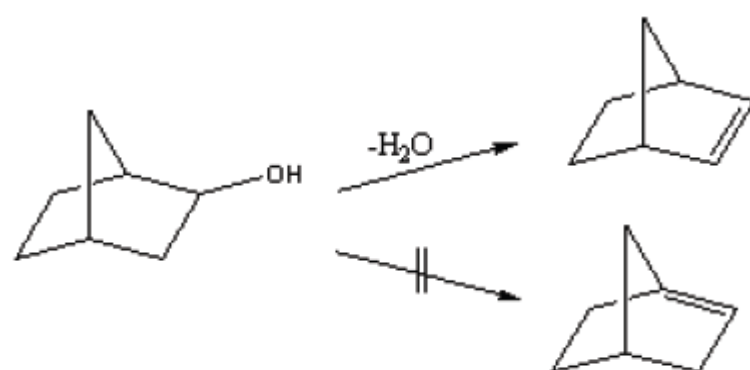


FIG. 5

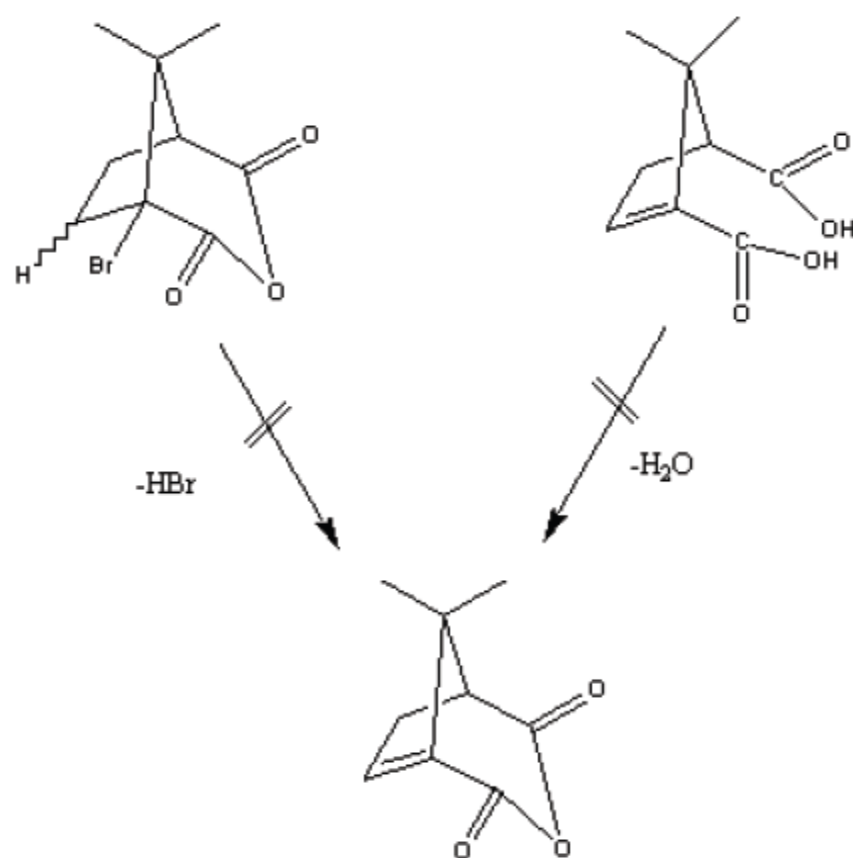
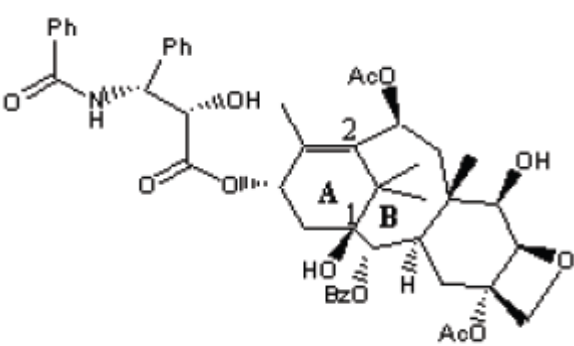


FIG. 6



Taxol

5

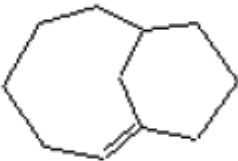
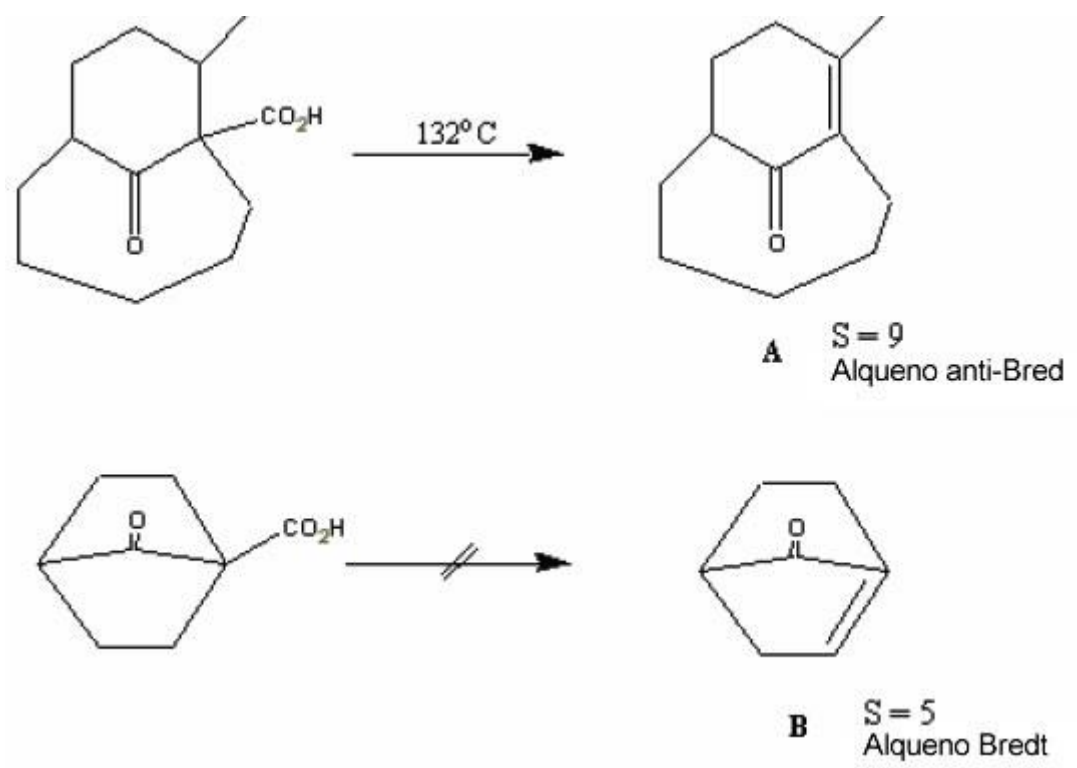


FIG.7



10

FIG.8

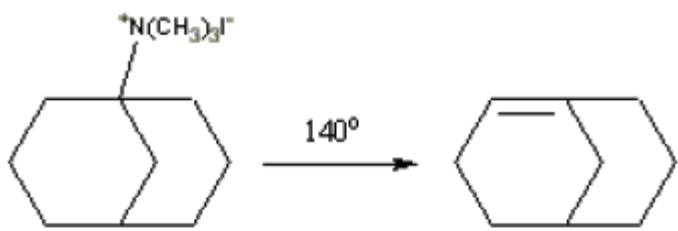


FIG.9

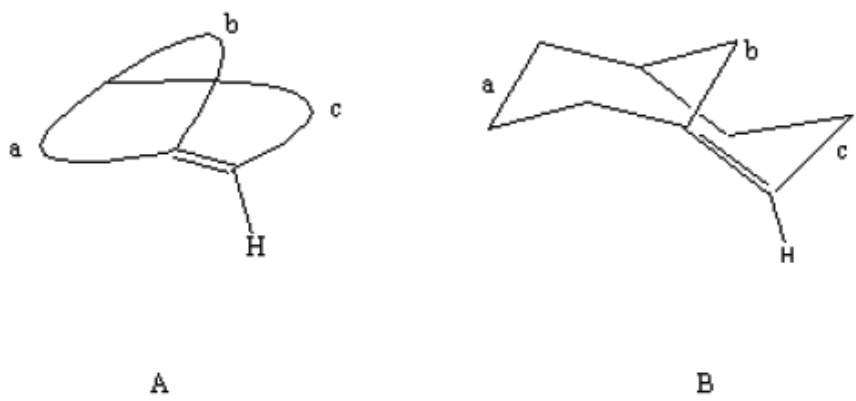


FIG.10

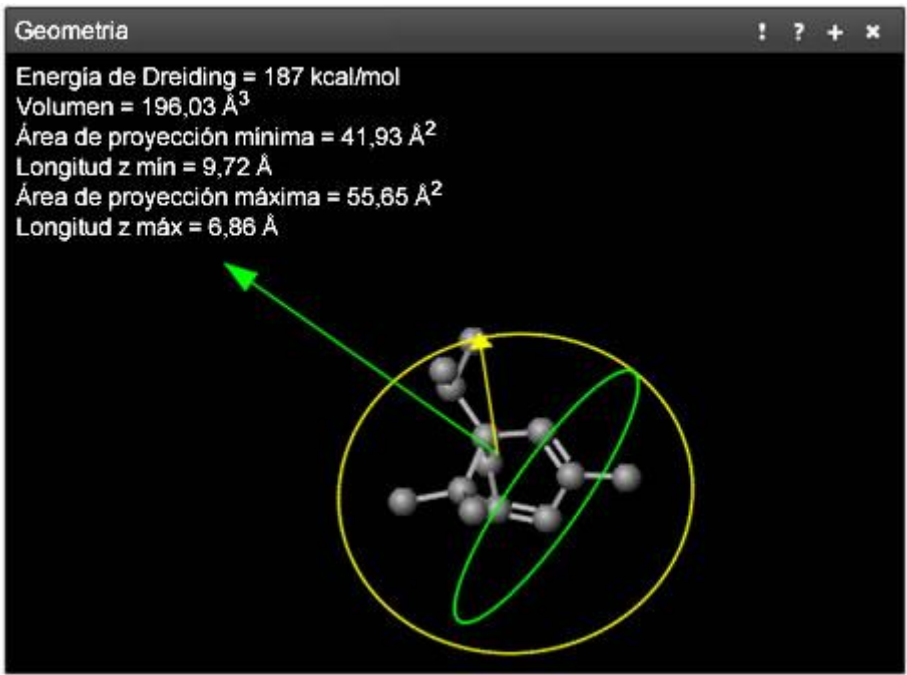
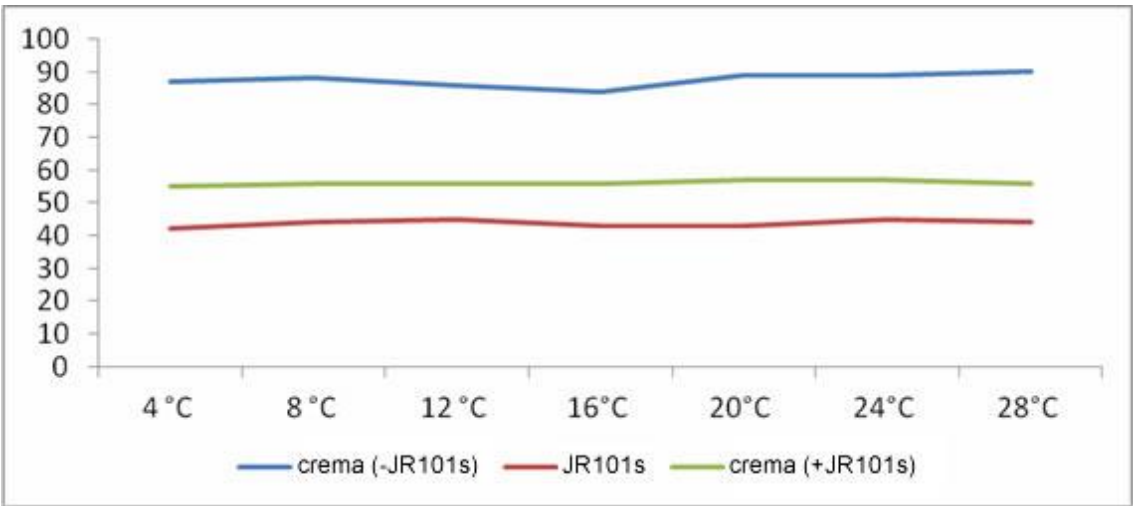


FIG. 11



5

FIG.12



FIG.13

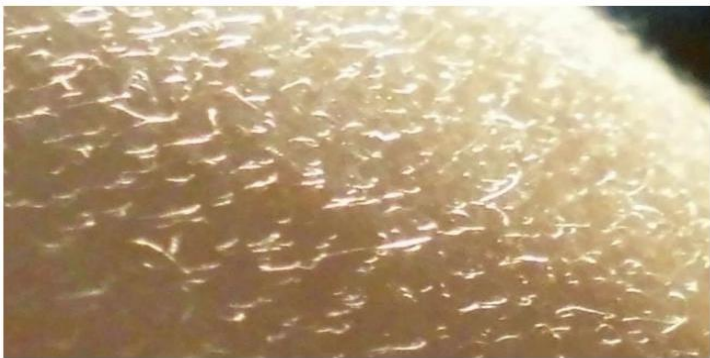


FIG.14



FIG.15



FIG.16



FIG.17



FIG.18



FIG.19

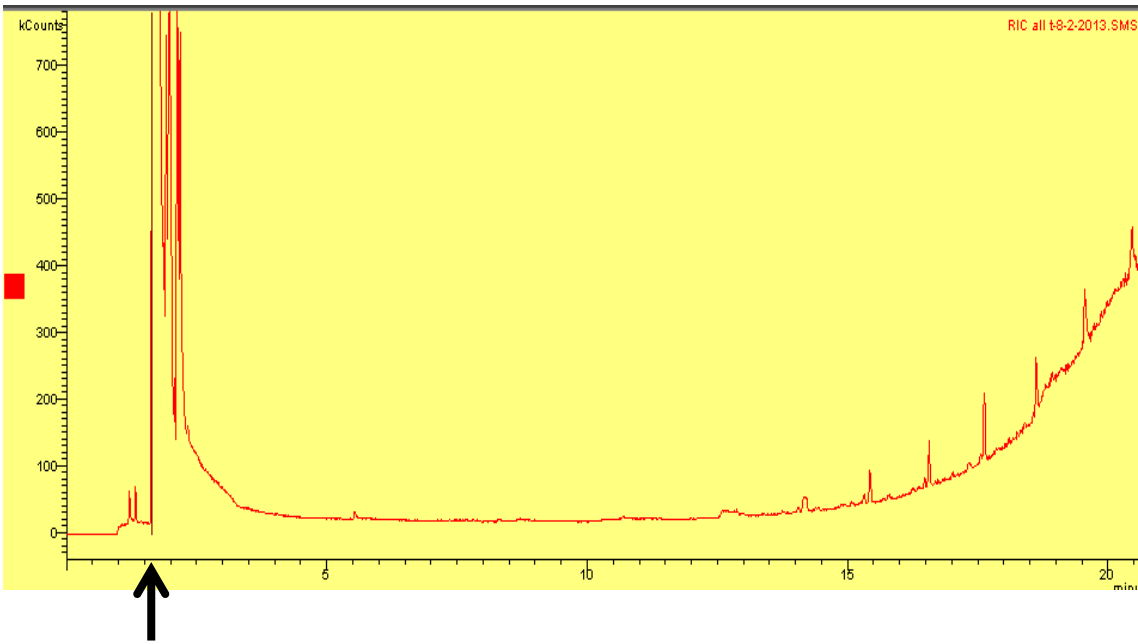


FIG.20

5

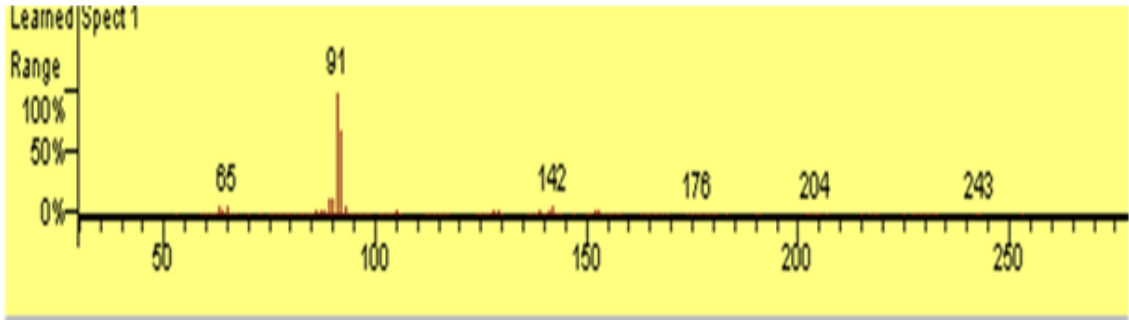
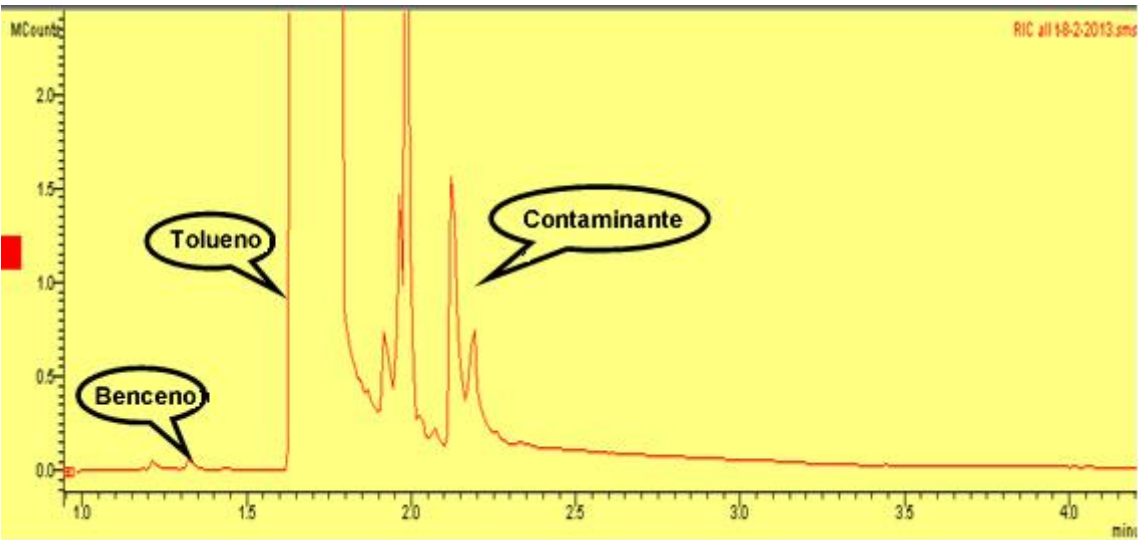


FIG.21

10

15



5

Tiempo

FIG.22

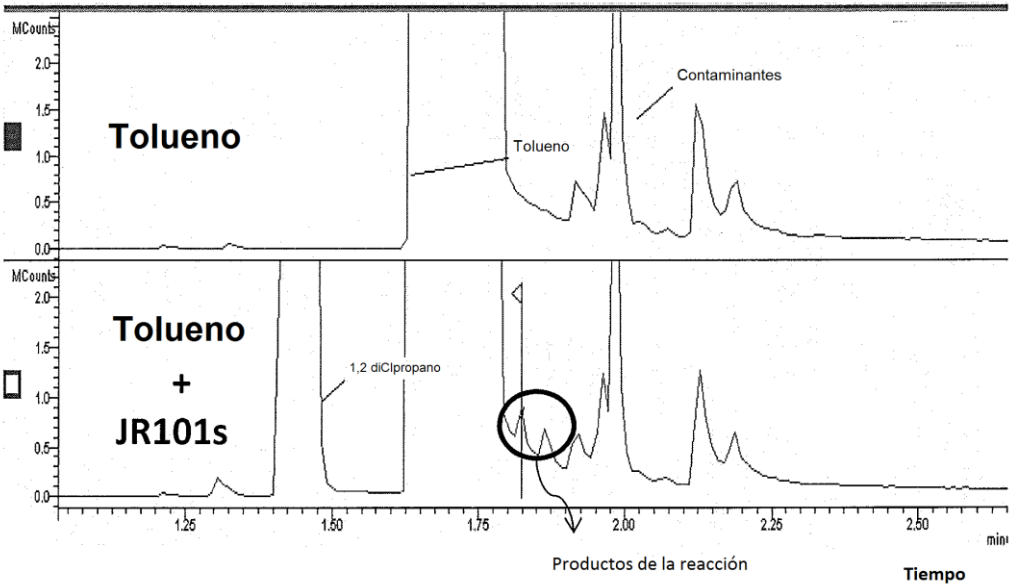


FIG.23

10

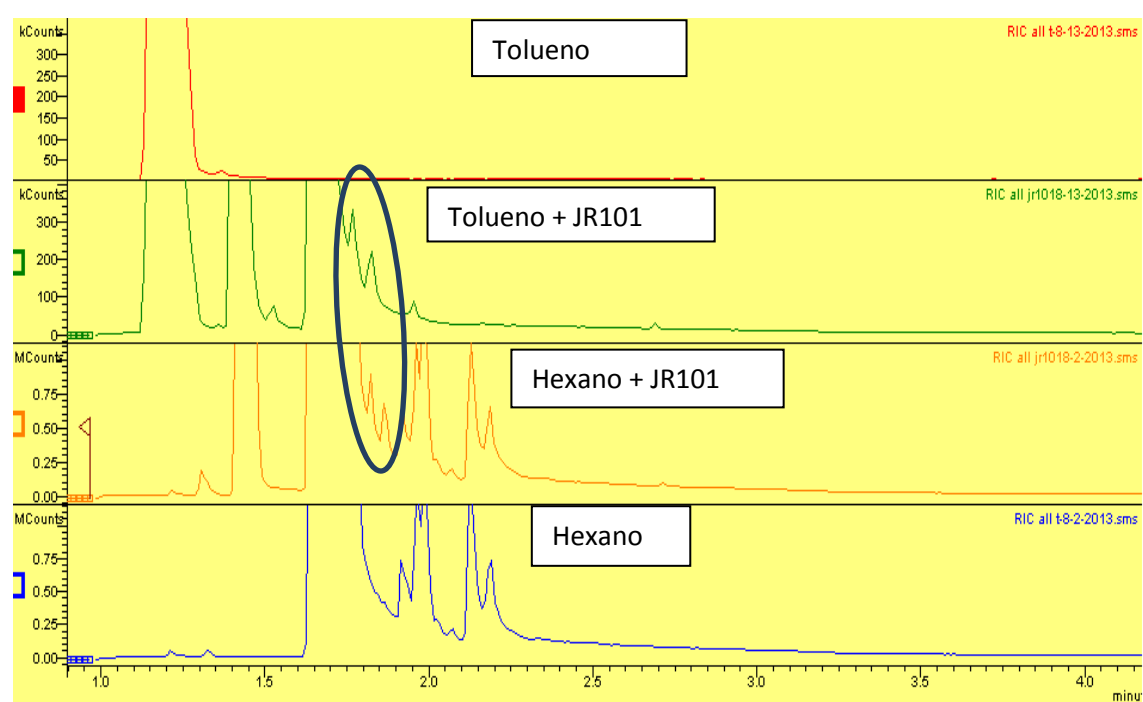


FIG.24

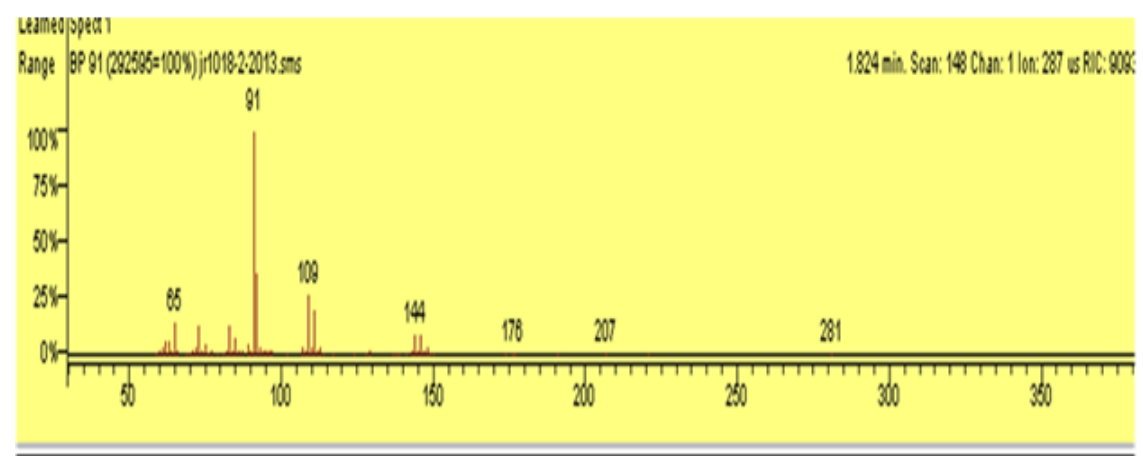


FIG.25

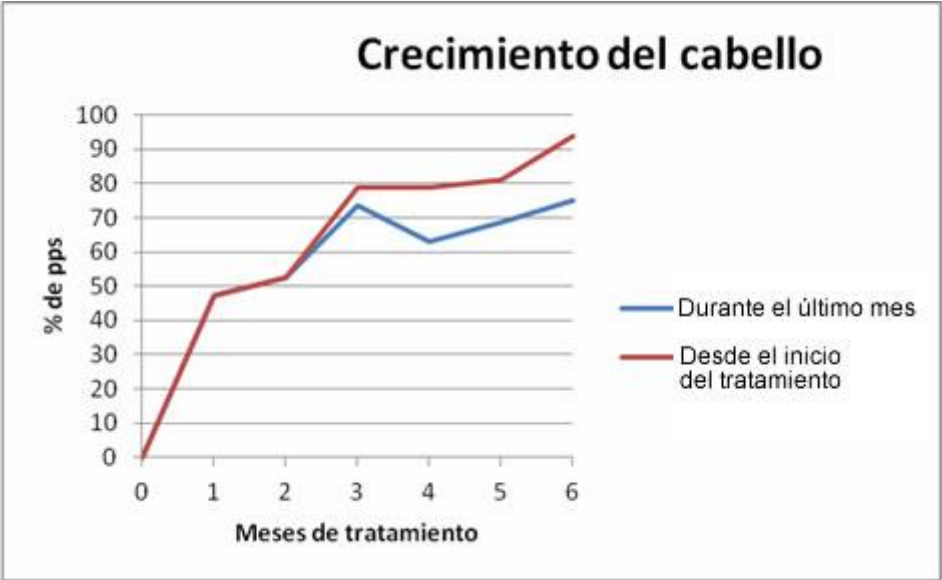


FIG.26

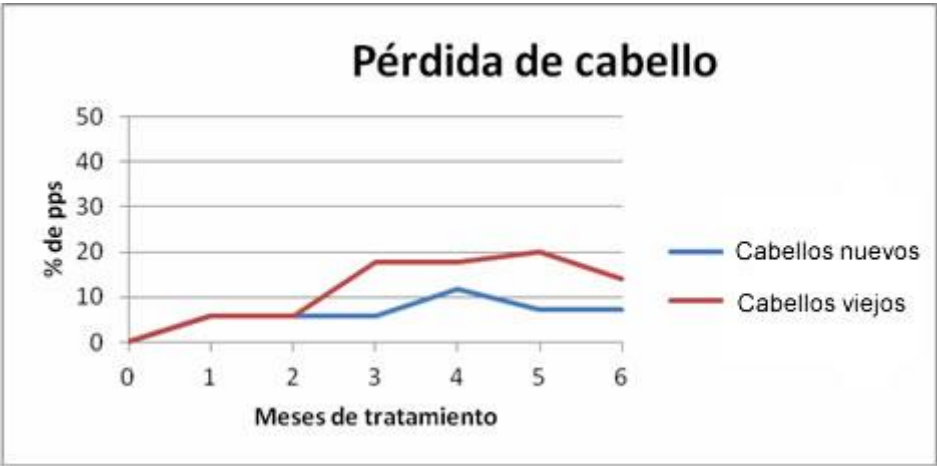


FIG.27

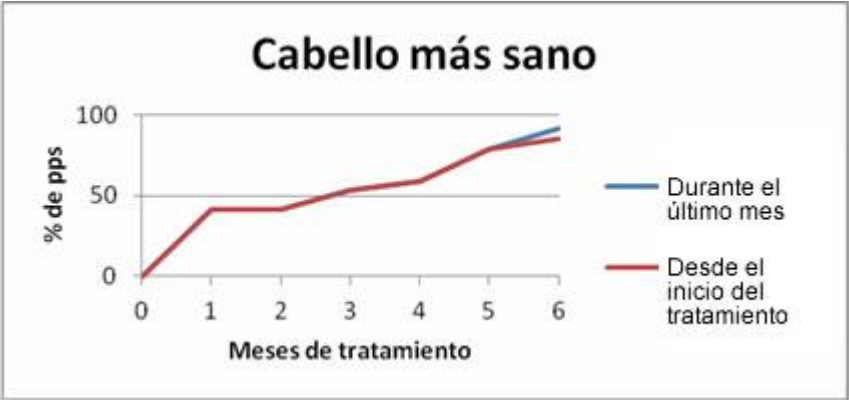


FIG.28

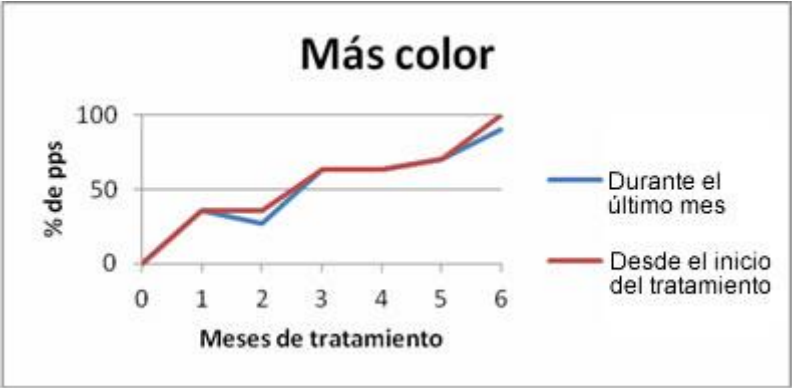


FIG.29

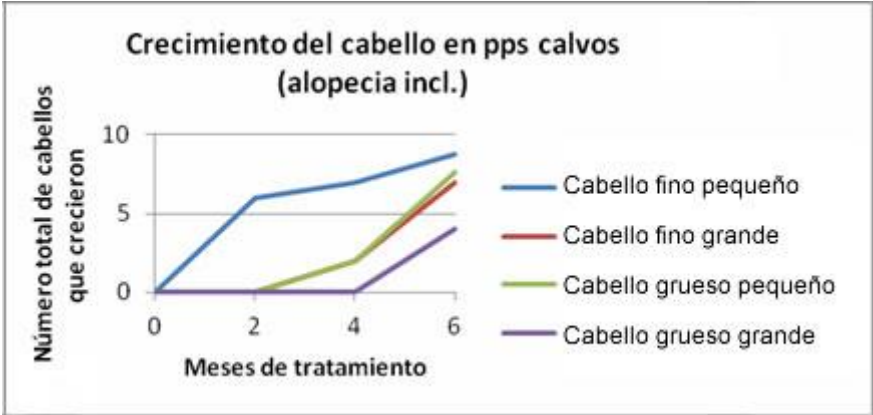


FIG.30

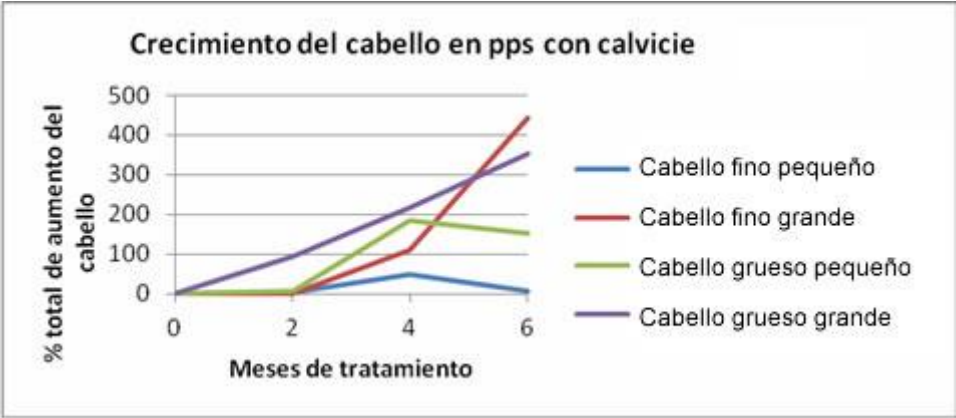


FIG.31

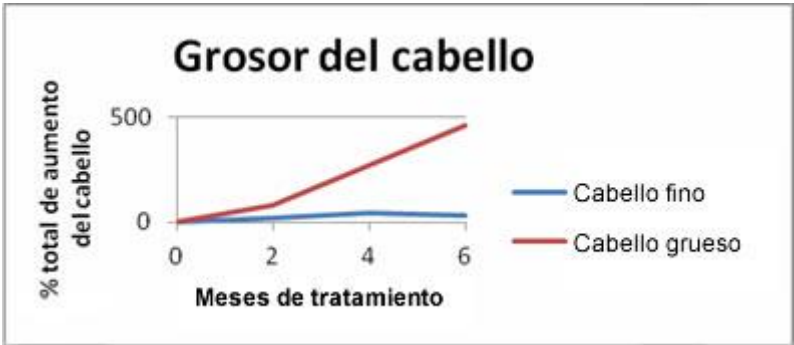


FIG.32

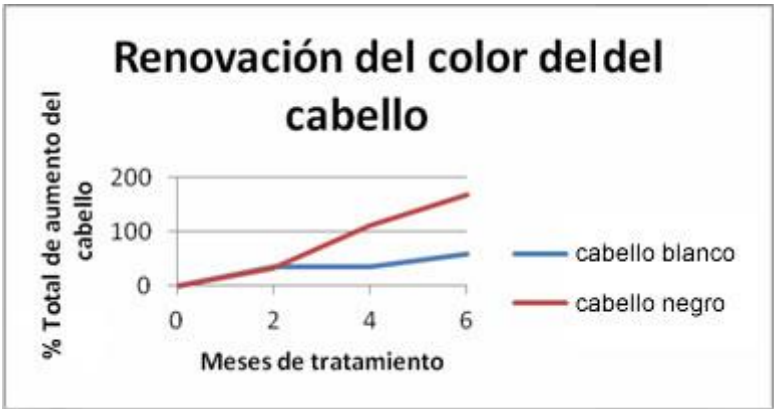


FIG.33