

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 286**

51 Int. Cl.:
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08716034 .7**
96 Fecha de presentación: **26.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2117499**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **USO DE ÁCIDO SINÁPICO EN COMPOSICIONES TÓPICAS Y/O COSMÉTICAS NO TERAPÉUTICAS.**

30 Prioridad:
06.03.2007 EP 07004523

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.03.2012

73 Titular/es:
**COGNIS IP MANAGEMENT GMBH
HENKELSTRASSE 67
40589 DÜSSELDORF, DE**

72 Inventor/es:
**MARKERT, Thomas;
MOUSSOU, Philippe;
DANOUX, Louis y
RATHJENS, Andreas**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 286 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de ácido sinápico en composiciones tópicas y/o cosméticas no terapéuticas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a sustancias que pueden usarse como componentes cosméticos no terapéuticos, especialmente para el blanqueamiento de la piel y como agentes cosméticos contra signos de envejecimiento de la piel. La presente invención también se refiere al uso de tales sustancias para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con la pigmentación de la piel. La invención se refiere además a sustancias específicas.

Existe una demanda en el mercado global para agentes de blanqueamiento en cosméticos para prevenir y/o disminuir pigmentaciones anómalas, tales como pecas o manchas. Éstas son pigmentaciones debidas a sobreexposición al sol. Adicionalmente, algunos individuos de piel oscura prefieren un color de piel más claro que se considera como una característica particular de belleza.

Técnica anterior

El documento EP 1 437 117 A1 (Cognis France) da a conocer ácido sinápico (= ácido 3,5-dimetoxi-4-hidroxicinámico, = ácido (3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-3-prop-2-enoico, = ácido sinapínico) y sus derivados como componentes cosméticos. Se hace referencia a los derivados en la reivindicación 15 y en el párrafo [0025]: los derivados obtenidos según este párrafo son todos derivados por medio de la función ácida del ácido sinápico. No se dan a conocer derivados por medio del grupo 4-hidroxilo del grupo fenilo o por medio del grupo alquileo adyacente al grupo ácido. El documento EP 1 437 117 también cita el problema de inestabilidad para el ácido sinápico y propone como solución una microencapsulación.

El documento JP 64-013017 (Pola Chemical Industries) da a conocer derivados de ácido 3,5-dimetoxi-4-hidroxicinámico. Todos los derivados dados a conocer son derivados por medio de la función ácida del ácido sinápico. No se describe ningún derivado del grupo 4-hidroxilo o del grupo alquileo.

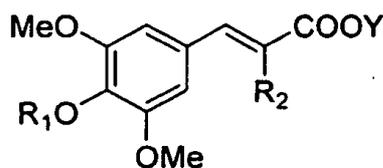
El documento JP 2004175778 A (Sogo Pharmaceutical Co) da a conocer derivados de ácido cinámico como componente cosmético. Todos los derivados dados a conocer portan un grupo específico (2) ó (3) en el resto ácido del ácido cinámico. Estas sustancias no están abarcadas por las sustancias según la presente invención.

El documento WO 03/027055 A (Pacific Corporation) da a conocer ésteres tímlicos o carbacrílicos de acetato de 3,4,5-trimetoxifenilo, cinamato de 3,4,5-trimetoxilo o hidrocinnamato de 3,4,5-trimetoxilo y su uso como composiciones de blanqueamiento.

El objetivo de la invención era proporcionar sustancias que pueden usarse de manera eficaz en composiciones cosméticas no terapéuticas y que sean especialmente adecuadas como blanqueador de la piel y/o como agentes cosméticos contra los signos del envejecimiento de la piel. De especial interés era proporcionar sustancias que fueran químicamente estables y por tanto pudieran incorporarse fácilmente en composiciones cosméticas. Además, se desea que estas sustancias no provoquen, o sólo en un grado mucho menor que los productos conocidos en el mercado, una irritación de la piel sobre la que se aplican. Un objetivo adicional de la invención era proporcionar sustancias para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con la pigmentación de la piel. La invención se refiere además a sustancias específicas.

Descripción de la invención

50 La presente invención se refiere al uso de al menos una sustancia de fórmula (I)



fórmula (I)

55 en la que

- Y es H, metilo, etilo, isopropilo, Na⁺, K⁺,

- R₁ y R₂ son independientemente entre sí H, un grupo alquenoilo o alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a

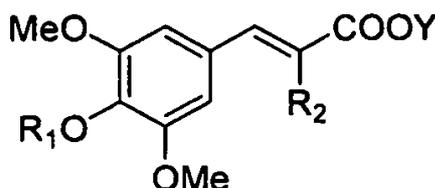
18 átomos de carbono o $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquenilo o alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono, y

- en la que si R_1 es H o CH_3 , entonces R_2 no es H,

5 en composiciones tópicas y/o cosméticas no terapéuticas para el aclaramiento y/o blanqueamiento de la piel y/o para la reducción de la pigmentación y/o reducción de la hiperpigmentación y/o inhibición de la melanogénesis y/o para la prevención y/o el retardo de signos de envejecimiento y/o mejora del aspecto de la piel de piel envejecida.

10 Sustancias según la fórmula (I)

Son adecuadas según la invención sustancias según la fórmula (I)



fórmula (I)

15 en la que

- Y es H, metilo, etilo, isopropilo, Na^+ , K^+

20 - R_1 y R_2 son independientemente entre sí H, un grupo alquenilo o alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 18 átomos de carbono o $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquenilo o alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono, y

- en la que si R_1 es H o CH_3 , entonces R_2 no es H.

25 Sustituyente Y

Y se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, Na^+ o K^+ . En una realización preferida Y se selecciona del grupo que consiste en H.

30 Sustituyente R_1 y R_2

R_1 y R_2 son independientemente entre sí H, un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 18 átomos de carbono o $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono, y en el que si R_1 es H o CH_3 , entonces R_2 no es H.

En una realización preferida, R_1 y R_2 son independientemente entre sí H, un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono o $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 9 átomos de carbono,

- en el que si R_1 es H o CH_3 , entonces R_2 no es H.

En una realización, R_1 y R_2 son $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono.

En una realización preferida, R_1 y R_2 son $-C(=O)-CH_3$.

En una realización preferida, R_1 y R_2 son $-C(=O)-CH_3$.

En una realización preferida, R_2 es $C(=O)-C_2H_5$ y R_1 es $-C(=O)-CH_3$.

En una realización preferida, R_1 es $C(=O)-C_2H_5$ y R_2 es $-C(=O)-CH_3$.

55 Ejemplos de grupos alquenilo o alquilo adecuados que comprenden de 1 a 18 átomos de carbono son metilo, etilo, propilo, isopropilo [= 1-metiletilo], propenilo, isobutilo [2-metilpropilo], sec-butilo [=1-metilpropilo], terc-butilo [1,1-dimetiletilo], but-2-enilo, but-3-enilo, but-1-enilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-

ES 2 376 286 T3

hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, decilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo.

5 En una realización preferida, R_1 y R_2 son independientemente entre sí $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono y al menos R_1 o R_2 es H. En esta realización, o bien R_1 es H y R_2 es $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono, o bien R_1 es $-C(=O)-R_3$, en el que R_3 es un grupo alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono y R_2 es H, prefiriéndose esta última alternativa.

10

En una realización preferida, R_1 es $-C(=O)-CH_3$ o $-C(=O)-C_2H_5$ y R_2 es H.

En una realización preferida, R_1 es H, R_2 es $C(=O)-CH_3$ e Y es CH_2-CH_3 .

15

En una realización preferida, R_1 es $-C(C=O)-CH_3$, R_2 es H e Y es H.

La siguiente tabla muestra a modo de ejemplo sustancias según la fórmula (I) que van a usarse según la invención:

20

Tabla 1

| Sustancia | Y= | R_1 = | R_2 = |
|-----------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1a | -H | -H | -CH ₃ |
| 1b | -H | -H | -C ₂ H ₅ |
| 1c | -H | -H | -C(=O)-CH ₃ |
| 1d | -H | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 2a | -H | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ |
| 2b | -H | -CH ₃ | -CH ₃ |
| 2c | -H | -CH ₃ | -C(=O)-CH ₃ |
| 2d | -H | -CH ₃ | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 3a | -H | -C ₂ H ₅ | -H |
| 3b | -H | -C ₂ H ₅ | -CH ₃ |
| 3c | -H | -C ₂ H ₅ | -C ₂ H ₅ |
| 3d | -H | -C ₂ H ₅ | -C(=O)-CH ₃ |
| 3e | -H | -C ₂ H ₅ | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 4a | -H | -C(=O)-CH ₃ | -H |
| 4b | -H | -C(=O)-CH ₃ | -CH ₃ |
| 4c | -H | -C(=O)-CH ₃ | -C ₂ H ₅ |
| 4d | -H | -C(=O)-CH ₃ | -C(=O)-CH ₃ |
| 4e | -H | -C(=O)-CH ₃ | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 5a | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ | -H |
| 5b | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ | -CH ₃ |
| 5c | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ | -C ₂ H ₅ |
| 5d | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ | -C(=O)-CH ₃ |
| 5e | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 6a | -CH ₃ | -H | -CH ₃ |
| 6b | -CH ₃ | -H | -C ₂ H ₅ |
| 6c | -CH ₃ | -H | -C(=O)-CH ₃ |
| 6d | -CH ₃ | -H | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 7a | -CH ₃ | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ |
| 7b | -CH ₃ | -CH ₃ | -CH ₃ |
| 7c | -CH ₃ | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ |
| 7d | -CH ₃ | -CH ₃ | -C(=O)-CH ₃ |
| 7e | -CH ₃ | -CH ₃ | -C(=O)-C ₂ H ₅ |
| | | | |
| 8 a | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | -H |
| 8b | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | -CH ₃ |
| 8c | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | -C ₂ H ₅ |

ES 2 376 286 T3

(continuación)

| Sustancia | Y= | R1 = | R2 = |
|-----------|-----------|-------------|-------------|
| 8d | -CH3 | -C2H5 | -C(=O)-CH3 |
| 8e | -CH3 | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 |
| 9a | -CH3 | -C(=O)-CH3 | -H |
| 9b | -CH3 | -C(=O)-CH3 | -CH3 |
| 9c | -CH3 | -C(=O)-CH3 | -C2H5 |
| 9d | -CH3 | -C(=O)-CH3 | -C(=O)-CH3 |
| 9e | -CH3 | -C(=O)-CH3 | -C(=O)-C2H5 |
| 10 a | -CH3 | -C(=O)-C2H5 | -H |
| 10b | -CH3 | -C(=O)-C2H5 | -CH3 |
| 10c | -CH3 | -C(=O)-C2H5 | -C2H5 |
| 10d | -CH3 | -C(=O)-C2H5 | -C(=O)-CH3 |
| 10e | -CH3 | -C(=O)-C2H5 | -C(=O)-C2H5 |
| 11 a | -C2H5 | -H | -CH3 |
| 11b | -C2H5 | -H | -C2H5 |
| 11c | -C2H5 | -H | -C(=O)-CH3 |
| 11d | -C2H5 | -H | -C(=O)-C2H5 |
| 12 a | -C2H5 | -CH3 | -C2H5 |
| 12b | -C2H5 | -CH3 | -CH3 |
| 12c | -C2H5 | -CH3 | -C2H5 |
| 12d | -C2H5 | -CH3 | -C(=O)-CH3 |
| 12e | -C2H5 | -CH3 | -C(=O)-C2H5 |
| 13 a | -C2H5 | -C2H5 | -H |
| 13b | -C2H5 | -C2H5 | -CH3 |
| 13c | -C2H5 | -C2H5 | -C2H5 |
| 13d | -C2H5 | -C2H5 | -C(=O)-CH3 |
| 13e | -C2H5 | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 |
| 14 a | -C2H5 | -C(=O)-CH3 | -H |
| 14b | -C2H5 | -C(=O)-CH3 | -CH3 |
| 14c | -C2H5 | -C(=O)-CH3 | -C2H5 |
| 14d | -C2H5 | -C(=O)-CH3 | -C(=O)-CH3 |
| 14e | -C2H5 | -C(=O)-CH3 | -C(=O)-C2H5 |
| 15 a | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 | -H |
| 15b | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 | -CH3 |
| 15c | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 | -C2H5 |
| 15d | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 | -C(=O)-CH3 |
| 15e | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 | -C(=O)-C2H5 |
| 16 a | -C3H7 (*) | -H | -CH3 |
| 16b | -C3H7 | -H | -C2H5 |
| 16c | -C3H7 | -H | -C(=O)-CH3 |
| 16d | -C3H7 | -H | -C(=O)-C2H5 |
| 17 a | -C3H7 | -CH3 | -C2H5 |
| 17b | -C3H7 | -CH3 | -CH3 |
| 17c | -C3H7 | -CH3 | -C2H5 |
| 17d | -C3H7 | -CH3 | -C(=O)-CH3 |
| 17e | -C3H7 | -CH3 | -C(=O)-C2H5 |
| 18 a | -C3H7 | -C2H5 | -H |
| 18b | -C3H7 | -C2H5 | -CH3 |
| 18c | -C3H7 | -C2H5 | -C2H5 |
| 18d | -C3H7 | -C2H5 | -C(=O)-CH3 |

(continuación)

| Sustancia | Y= | R1 = | R2 = |
|--|-------|-------------|-------------|
| 18e | -C3H7 | -C2H5 | -C(=O)-C2H5 |
| 19a | -C3H7 | -C(=O)-CH3 | -H |
| 19b | -C3H7 | -C(=O)-CH3 | -CH3 |
| 19c | -C3H7 | -C(=O)-CH3 | -C2H5 |
| 19d | -C3H7 | -C(=O)-CH3 | -C(=O)-CH3 |
| 19e | -C3H7 | -C(=O)-CH3 | -C(=O)-C2H5 |
| 20a | -C3H7 | -C(=O)-C2H5 | -H |
| 20b | -C3H7 | -C(=O)-C2H5 | -CH3 |
| 20c | -C3H7 | -C(=O)-C2H5 | -C2H5 |
| 20d | -C3H7 | -C(=O)-C2H5 | -C(=O)-CH3 |
| 20e | -C3H7 | -C(=O)-C2H5 | -C(=O)-C2H5 |
| (*) el sustituyente "-C3H7" en esta tabla es isopropilo [1-metiletilo] | | | |

5 Composiciones cosméticas

Composiciones cosméticas significará cualquier preparación destinada a ponerse en contacto con las diversas partes externas del cuerpo humano (epidermis, sistema capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las membranas mucosas de la cavidad oral con vistas exclusiva o principalmente a limpiarlos, perfumarlos, cambiar su aspecto y/o corregir olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.

Las composiciones cosméticas según la invención pueden estar por ejemplo en forma de champús para el pelo, lociones capilares, baños de espuma, baños de ducha, cremas, geles, lociones, disoluciones alcohólica y acuosa/alcohólica, emulsiones, masas de cera/grasa, preparaciones en barra, polvos o pomadas. Estas composiciones también pueden comprender, como aditivos y auxiliares adicionales, tensioactivos suaves, aceites corporales, emulsionantes, ceras perlescentes, reguladores de la consistencia, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizadores, polímeros, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, factores fotoprotectores frente a UV, principios activos biogénicos, antioxidantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes anticasma, formadores de película, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, agentes autobronceadores, hidrótopos, solubilizantes, conservantes, aceites de perfume, colorantes y similares.

La sustancia según la fórmula (I) puede usarse en composiciones tópicas y/o cosméticas en una cantidad del 0,0001 al 10% en peso basado en el peso total de la composición, preferiblemente en una cantidad del 0,001 al 5, especialmente en una cantidad del 0,01 al 3% en peso basado en el peso total de la composición.

La presente invención también se refiere a composiciones tópicas y/o cosméticas que comprenden una sustancia según la fórmula (I) y al menos un agente activo de blanqueamiento de la piel.

La invención abarca el hallazgo de que las sustancias de la fórmula (I) van a usarse ventajosamente como agente activo de blanqueamiento de la piel.

Agentes activos de blanqueamiento de la piel

El agente activo de blanqueamiento de la piel adicional puede elegirse de cualquier agente de blanqueamiento de la piel conocido, por ejemplo ácido kójico, hidroquinona, alfa- y beta-arbutina, otros glicósidos de hidroquinona, desoxiarbutina, ácido ferúlico, diacetil-boldina, ácido azelaico, ácido octadecendioico, ácido linoleico, ácido linoleico conjugado, ácido alfa-lipoico, glutatión y derivados, undecilenoil-fenilalanina, vitamina C y derivados como L-ascorbil-fosfato de magnesio, niacinamida, 4-n-butil-resorcinol, ácidos alfa- y beta-hidroxicloro, ácido elágico, resveratrol, extractos de *Morus alba*, extractos de regaliz y glabridina, imperatorina e isoimperatorina y extractos de *Angelica dahurica*, centaureidina y extractos de milenrama, extractos de *Bellis perennis*, extractos de *Phyllanthus emblica*, extractos de berro de agua, extractos de *Veratum nigrum*, extractos de *Sophora flavescens*, enzima de degradación de melanina derivada de ascomiceto.

En una realización de la invención, el agente activo de blanqueamiento de la piel adicional es al menos un extracto vegetal.

En una realización de la invención, el agente activo de blanqueamiento de la piel adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido kójico, alfa- y beta-arbutina, otros glicósidos de hidroquinona, desoxiarbutina, ácido ferúlico, ácido linoleico conjugado, vitamina C y derivados como L-ascorbil-fosfato de magnesio, extractos de regaliz y/o

niacinamida.

Las sustancias de fórmula (I) que van a usarse según la invención así como las composiciones según la reivindicación 6 se usan de manera adecuada para el aclaramiento y/o blanqueamiento de la piel y/o para la reducción de la pigmentación y/o reducción de la hiperpigmentación y/o inhibición de la melanogénesis.

La invención abarca el hallazgo de que las sustancias de fórmula (I) así como las composiciones según la reivindicación 6 se usan de manera adecuada para la prevención y/o el retardo de signos de envejecimiento y/o la mejora del aspecto de la piel de piel envejecida.

La invención se refiere además al uso de una sustancia según la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con un trastorno en la pigmentación de la piel.

Tales enfermedades de hiperpigmentación son por ejemplo cloasma (una hipersecreción de melanina inducida por factores hormonales y amplificada por los efectos de la exposición al sol), léntigos, léntigo solar y senil, melanosís de Dubreuilh, melasma, o cualquier forma de hipermelanosís o disfunción de los melanocitos.

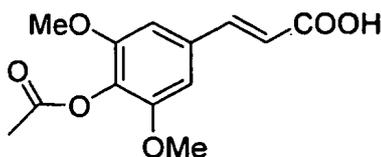
Algunas de las sustancias según la fórmula (I) son sustancias novedosas.

20 Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de ácido acetoxisinápico (= sustancia 4a de la tabla 1)

Sinónimo: ácido 3,5-dimetoxi-4-acetoxi-cinámico

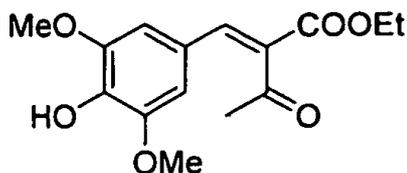
25 N.º CAS: 113158-15-9



30 Lote: 1) 2 kg (11 moles) de siringaldehído; 2) 8,64 kg de acetanhidrido; 3) 0,01 kg de 4-N,N-dimetilaminopiridina, 4) 0,902 kg de acetato de sodio, 5) 3,349 kg de acetanhidrido

Procedimiento: Se agitaron 1) siringaldehído, 2) acetanhidrido y 3) 4-N,N-dimetilaminopiridina juntos en un recipiente de 50 litros a temperatura ambiente durante 3 horas. Un aumento en la temperatura indicó la reacción exotérmica. Se agitó la mezcla durante la noche a 20°C y se eliminaron el exceso de acetanhidrido y ácido acético mediante destilación a 0,8 mbares. Tras 3 horas, se completó la destilación y se retiró el vacío con nitrógeno. 4) Se añadió acetato de sodio y 5) se añadió acetanhidrido nuevo y se calentó la mezcla con agitación vigorosa a temperaturas de reflujo de 140°C durante 17 horas. Tras enfriar hasta 80°C, se añadieron 8 kg de agua a la mezcla de reacción y se calentó de nuevo la mezcla hasta 140°C y luego se enfrió hasta 0°C. Se filtró el producto cristalizado y se lavó con agua fría produciendo 3,650 kg de un residuo húmedo. Se cargaron de nuevo 30 litros de filtrado en el recipiente de reacción y se enfrió de nuevo pero no se produjo precipitación en este caso. Se secó el producto de reacción a vacío dando 2,3 kg de ácido acetilsinápico crudo (rendimiento del 85%). Se suspendieron 2,3 kg del material crudo en 24,4 kg de etanol y 8 kg de agua y se sometió la mezcla a reflujo a 74°C mientras que se añadieron 40 g de carbón activo. Tras algunos minutos a reflujo, se filtró la mezcla a 70°C para eliminar el carbón. Se pusieron de nuevo los filtrados y lavados (en total 37,1 kg) en el recipiente de reacción y se eliminaron 19,9 kg de disolvente a vacío. Se filtraron 17,1 kg de producto cristalizado en disolvente produciendo 2,360 kg de ácido acetilsinápico puro que dejaron 1,660 kg de material tras el secado (rendimiento del 61,4%, punto de fusión de 195-202°C).

50 Ejemplo 2. Síntesis de acetoacetato de sinapilo (= sustancia 11c de la tabla 11)



N.º CAS 491851-34-4

55 Se colocaron 50,1 g (0,28 mol) de siringaldehído y 61,2 g (0,47 mol) de acetoacetato de etilo en un recipiente y se

añadieron 100 ml de etanol y 2 ml de piperidina. Se calentó la mezcla a temperaturas de reflujo durante aproximadamente 2 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente aparecieron cristales de color amarillo que se filtraron y se recrystalizaron en etanol, el rendimiento fue de 21,2 g.

5 Ejemplo 3. Ensayo de inhibición de la melanogénesis

Se inocularon melanocitos (línea celular B16) en medio convencional de cultivo celular con suero de ternero fetal (FCS). Tras una incubación de 3 días a 37°C y CO₂=5%, se intercambió el medio de crecimiento por medio convencional con un intervalo de concentraciones para cada compuesto que va a someterse a prueba y un control sin componente. Tras una incubación de 3 días, se midió el nivel de melanina registrando la densidad óptica a 475 nm. Tras el lavado de las células mediante una sal equilibrada, y homogeneización en una disolución de NaOH 0,1 M, se determinó el número de células viables mediante la evaluación del nivel de proteínas celulares (método de Bradford).

15 Se expresan los resultados en % frente al control (medio de cultivo celular sin compuesto) como media +/- EEM (Error Estándar de la Media) en 2 ó 3 ensayos, cada uno por triplicado.

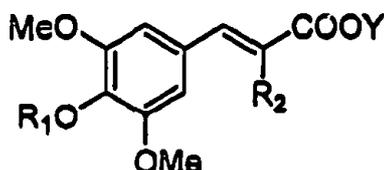
Tabla 3: Tasa de melanina y proteínas celulares en % / control (media +/-EEM en 3 ensayos por triplicado):

| | Dosis % (p/v) | Nivel de proteínas | Nivel de melanina |
|------------------------------|---------------|--------------------|-------------------|
| Control | - | 100+/-0 | 100+/-0 |
| Compuesto según el ejemplo 1 | 0,0003 | 100+/-1 | 86+/-2 |
| | 0,001 | 95+/-1 | 67+/-2 |
| | 0,003 | 93+/-3 | 26+/-1 |
| | 0,01 | 81+/-10 | 19+/-2 |
| Compuesto según el ejemplo 2 | 0,001 | 110+/-10 | 108+/-3 |
| | 0,003 | 123+/-9 | 54+/-6 |

20 Los resultados demostraron que los compuestos según el ejemplo 1 y 2 han disminuido la tasa de síntesis de melanina en melanocitos, sin toxicidad celular.

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos una sustancia de fórmula (I)



5

fórmula (I)

en la que

- Y es H, metilo, etilo, isopropilo, Na⁺ o K⁺,

10

- R y R₂ son independientemente entre sí H, un grupo alquenilo o alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 18 átomos de carbono o -C(=O)-R₃, en el que R₃ es un grupo alquenilo o alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 17 átomos de carbono, y

15

- en la que si R₁ es H o -CH₃, entonces R₂ no es H, en composiciones tópicas y/o cosméticas no terapéuticas como agente activo para el aclaramiento y/o blanqueamiento de la piel y/o para la reducción de la pigmentación y/o reducción de la hiperpigmentación y/o inhibición de la melanogénesis y/o para la prevención y/o el retardo de signos de envejecimiento y/o la mejora del aspecto de la piel de piel envejecida.

20

2. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia según la fórmula (I) está presente en una cantidad del 0,0001 al 10% en peso basado en el peso total de la composición.

3. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que en la fórmula (I) Y es H.

25

4. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que en la fórmula (I) R₁ es -C(=O)-CH₃ y R₂ es H.

30

5. Uso de una sustancia según la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con un trastorno en la pigmentación de la piel tal como cloasma, léntigos, léntigo solar y senil, melanosis de Dubreuilh, melasma, o cualquier forma de hipermelanosis o disfunción de los melanocitos.

6. Composición tópica y/o cosmética que comprende una sustancia según la fórmula (I) en la que R₁ es -C(=O)-CH₃ y R₂ es H.

35

7. Composición tópica y/o cosmética según la reivindicación 6 que comprende una sustancia según la fórmula (I) en la que R₁ es -C(-O)-CH₃, R₂ es H e Y es H.

8. Composición tópica y/o cosmética según las reivindicaciones 6 ó 7 en la que la sustancia está presente en una cantidad del 0,0001 al 10% en peso basado en el peso total de la composición.

40

9. Composición tópica y/o cosmética según las reivindicaciones 6 a 8 que comprende un agente activo de blanqueamiento de la piel diferente de la fórmula (I).