

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 061**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2010 E 10763815 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2477965**

54 Título: **Composición cosmética que comprende un derivado de leucodopacroma**

30 Prioridad:

16.09.2009 FR 0956365

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

10.07.2013

73 Titular/es:

**CHANEL PARFUMS BEAUTÉ (100.0%)
135 Avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine , FR**

72 Inventor/es:

**DESMURS, JEAN-ROGER y
DELAIRE, SABINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 412 061 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición cosmética que comprende un derivado de leucodopacroma

5 La presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende un derivado de leucodopacroma así como su uso como agente de despigmentación de la piel. La invención también se refiere a un procedimiento para la despigmentación de la piel utilizando dicha composición.

10 El color de la piel humana depende de diferentes factores y, en particular, de las estaciones del año, de la raza y del sexo. Se determina principalmente por la naturaleza y la concentración de la melanina producida por los melanocitos. Los melanocitos son células especializadas que, por medio de las organelas particulares, los melanosomas, que sintetizan la melanina. Además, en diferentes períodos de su vida, algunas personas ven aparecer en la piel especialmente en las manos, manchas más oscuras y/o más coloreadas, que dan a la piel cierta heterogeneidad. Estas manchas se deben también a una elevada concentración de melanina en los queratinocitos situados en la superficie de la piel.

15 El uso de sustancias despigmentantes tópicas inofensivas que presentan una alta eficiencia es especialmente con el fin de tratar las hiperpigmentaciones zonales causadas por hiperactividad melanocítica, tal como los melasmas idiopáticos, que aparecen durante el embarazo ("máscara del embarazo" o cloasma) o de un anticonceptivo estropogestativo, hiperpigmentaciones localizadas por hiperactividad y proliferación melanocítica benigna, tales como las manchas pigmentarias seniles llamadas lentigos actínicos, las hiperpigmentaciones accidentales, posiblemente debidas a la fotosensibilización o a la cicatrización posterior a una lesión así como ciertas leucodermias, como el vitiligo. En este último caso (las cicatrizaciones que pueden conducir a una cicatriz que da a la piel un aspecto más blanco), en lugar de poder repigmentar la piel dañada, se acaba por despigmentar las zonas de piel normal residual para dar a toda la piel una tez blanca uniforme.

20 El mecanismo de formación de la pigmentación de la piel, es decir de la formación de melanina es, en particular, complejo e implica esquemáticamente dos caminos posibles para la eumelanina:

30 Dopaquinona → leucodopacroma → dopacroma → DHI (5,6-dihidroxiindol o DHI) → jndol-5,6-quinona

Dopaquinona → leucodopacroma → dopacroma → DHICA (ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico)

35 La tirosinasa (monofenol oxigenasa EC 1.14.18.1: oxígeno oxidorreductasa EC 1.14.18.1) es la enzima clave que participa en esta serie de reacciones. Cataliza especialmente la reacción de transformación de la tirosina en Dopa (dihidroxifenilalanina) gracias a su actividad hidroxilasa y la reacción de transformación de la Dopa en dopaquinona gracias a su actividad oxidasa. Esta tirosinasa sólo actúa cuando está en el estado de maduración bajo la acción de ciertos factores biológicos.

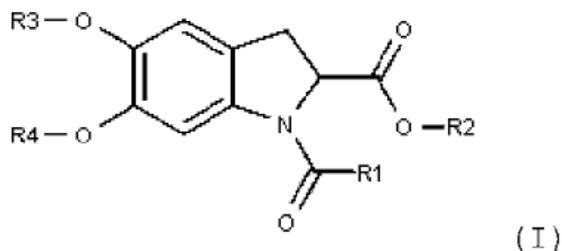
40 Una sustancia es reconocida como despigmentante o antipigmentante si actúa directamente sobre la vitalidad de los melanocitos epidérmicos donde se desarrolla la melanogénesis, y/o si interfiere con uno de los pasos de la biosíntesis de la melanina, bien inhibiendo una de las enzimas implicadas en la melanogénesis, o bien intercalándose como un análogo estructural de uno de los compuestos químicos de la cadena de síntesis de la melanina, de la cadena que puede entonces ser bloqueada y por lo tanto garantizar la despigmentación.

45 Las sustancias cosméticas más utilizadas como despigmentantes son más en particular ácido ascórbico y sus derivados, entre ellos el glucósido de ascorbilo, así como algunos extractos de plantas (en particular, regaliz).

50 Queda, sin embargo, la necesidad de un nuevo agente blanqueante de la piel humana que tenga buena eficacia y que sea bien tolerado. En este sentido, el solicitante ha descubierto sorprendente e inesperadamente que ciertos derivados de leucodopacroma presentaban una buena actividad despigmentante. Los derivados de leucodopacroma son compuestos conocidos que intervienen en particular en la síntesis de la melanina. Inesperadamente, los autores de la invención han demostrado que ciertos derivados de leucodopacroma, aunque precursores de la melanina presentaban propiedades blanqueantes.

55 Más concretamente, la invención tiene por objeto, en un primer aspecto, una composición cosmética o dermatológica, caracterizada porque contiene en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I)

60



donde R1 es

- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
- un arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o aciloxi;

R2 es

- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol;

R3 y R4 son, independientemente uno de otro

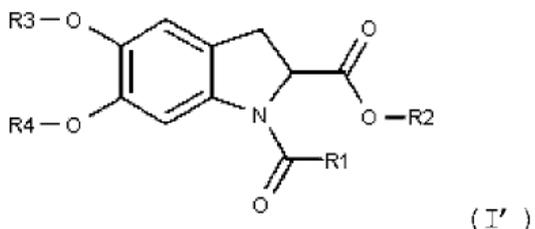
- un hidrógeno, o
- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen enantiómeros de estos compuestos y sus mezclas en todas las proporciones. Se prefiere el enantiómero (S) para su uso en la presente invención.

La invención proporciona también, en un segundo aspecto, un método para reducir o impedir la pigmentación y/o blanqueamiento y/o aclaramiento de la piel, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética o dermatológica, caracterizada por el hecho de que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

Según un tercer aspecto, la presente invención tiene por objeto el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente como agente despigmentante y/o antipigmentante y/o blanqueamiento y/o de aclaramiento.

Según un cuarto aspecto, la invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (I')



donde R1 es

- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
- un arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y/o grupos aciloxi;

R2 es:

- un alquilo C₃-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol;

R3 y R4 son, independientemente uno de otro:

- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular, por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular, por grupos aciloxi.

Compuestos de fórmula (I) y (I')

Los compuestos de fórmula (I) y (I') según la invención permiten despigmentar y/o aclarar eficazmente la piel del ser humano. Se destinan, en particular, a ser aplicadas sobre la piel de las personas que presentan manchas marrones de pigmentación, manchas de senectud, o sobre la piel de las personas que desean combatir la aparición de un color marrón que proviene de la melanogénesis, por ejemplo, después de la exposición a la radiación ultravioleta.

Para los compuestos de fórmula (I):

R1 representa:

- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
- un arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y/o aciloxi;

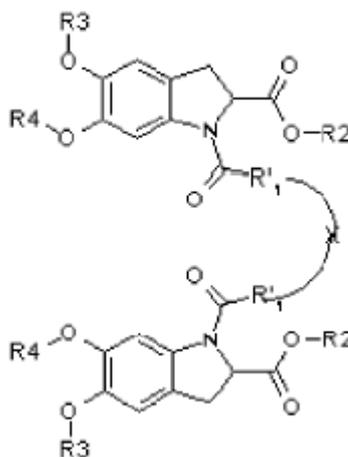
R2 representa:

- un hidrógeno,
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol;

R3 y R4 son cada uno independientemente del otro:

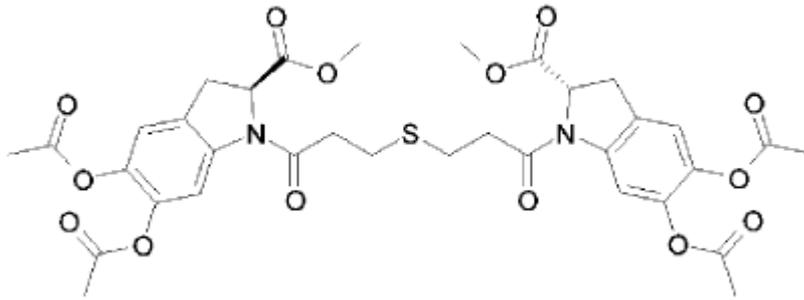
- un hidrógeno, o
- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular, por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi.

Según un modo de realización particular, el compuesto (I) se presenta en forma de un dímero, cuyos monómeros pueden unirse de forma covalente a través de un enlace sencillo o por medio de al menos un átomo tal como un heteroátomo al radical R1 ó R2:

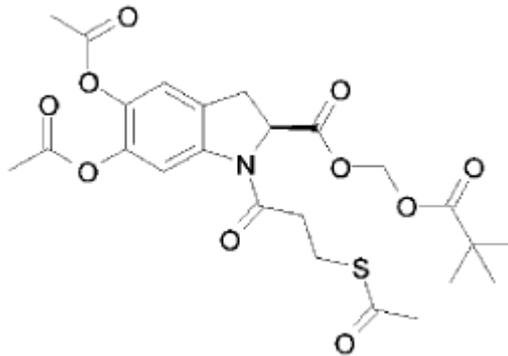


Como ejemplos no limitantes del compuesto (I) según la invención, se pueden citar principalmente:

- [S-(R*,R*)]-1,1'-[tiobis-(1-oxo-3,1-propandiilo)]-bis-[5,6-bis-(acetiloxi)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de dimetilo de fórmula

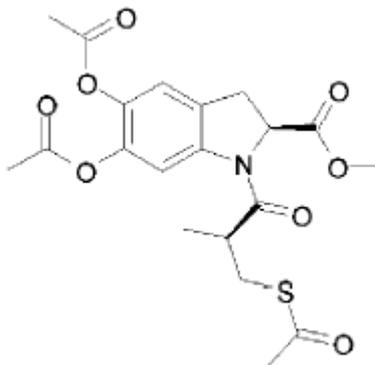


- (S)-5,6-bis-(acetiloxi)-1-[3-(acetiltio)-1-oxopropil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de 2,2-dimetil-1-oxopropoxi-metilo de fórmula



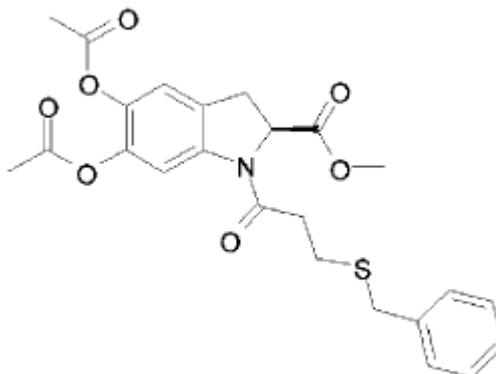
5

- [S-(R*,R*)]-5,6-bis-(acetiloxi)-1-[3-(acetiltio)-2-metil-1-oxopropil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de metilo de fórmula

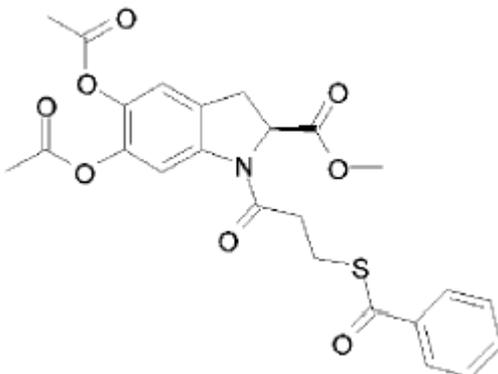


10

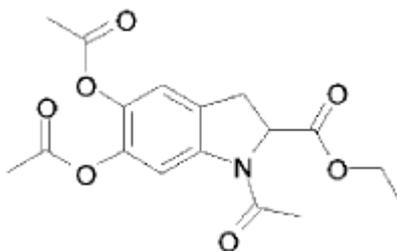
- (S)-5,6-bis-(acetiloxi)-2,3-dihidro-1-[1-oxo-3-[(fenilmetil)tio]propil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo de fórmula



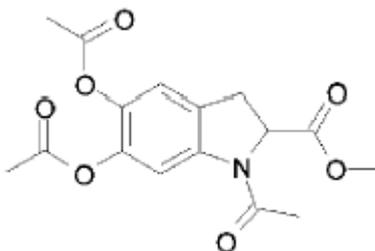
- (S)-5,6-bis-(acetiloxi)-1-[3-(benzoiltio)-oxopropil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de metilo de fórmula



- 5
- El éster etílico de triacetil-leucodopacroma de fórmula



- 10
- El éster metílico de triacetil-leucodopacroma de fórmula



Preferiblemente, para los compuestos de fórmula (I) e (I'), R1 representa:

- 15
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
 - un arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y/o aciloxi.

Preferiblemente, R1 representa un alquilo C₁-C₁₈, lineal e incluso más preferiblemente, R1 es -CH₃.

20 Para los compuestos de fórmula (I) y (I'), preferiblemente, R2 representa:

- un arilo opcionalmente sustituido, principalmente por grupos aciloxi,
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol.

25 Más preferiblemente, R2 representa una cadena de polietilenglicol (PEG). En efecto, el solicitante ha observado que cuando R2 es una cadena de polietilenglicol (PEG), mejora la solubilidad del compuesto (I) o (I') en agua. De ello se desprende que el compuesto (I) o (I') pueden introducirse entonces en las composiciones cosméticas que comprenden una fase acuosa.

30 Alternativamente, en la fórmula (I), R2 representa un alquilo C₁-C₁₈ lineal y más preferiblemente, R2 es -CH₃ ó -CH₂-CH₃.

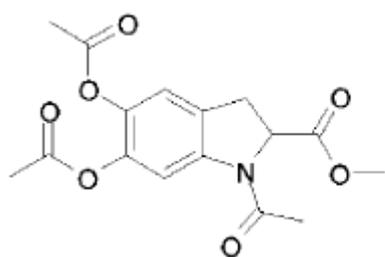
Además, en la fórmula (I'), R2 puede representar favorablemente un grupo alquilo lineal C₃-C₁₈ y más preferiblemente un grupo n-propilo.

Según un modo de realización particularmente preferido, para los compuestos de fórmula (I) según la invención, R1 es -CH₃ y R2 representa -CH₃ ó -CH₂-CH₃.

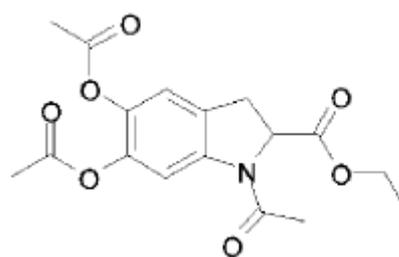
- 5 Preferiblemente, en la fórmula (I) o (I'), R3 y R4 son, independientemente uno de otro:
- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular por grupos aciloxi, o
 - un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi.

10 Según un modo de realización particularmente preferido, para los compuestos de fórmula (I) según la invención, R3 y R4 son grupos acetilo CH₃-CO-.

15 Según un modo de realización preferido, el compuesto de fórmula (I) según la invención es el éster metílico de triacetilleucodopacroma (II) o el éster etílico de triacetilleucodopacroma (III).



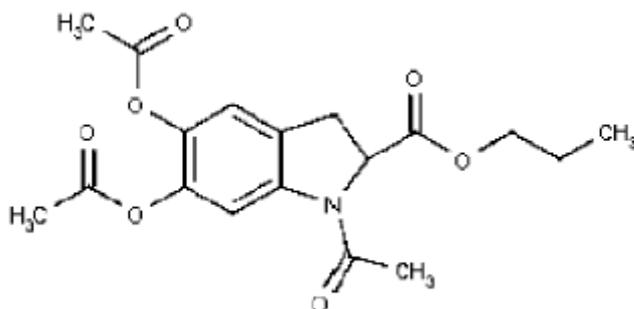
(II)



(III)

20 En particular, la composición según la invención comprende uno de los enantiómeros o una mezcla racémica (50/50), de dos compuestos de fórmula (I) ópticamente activos. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) según la invención es el éster metílico de la (S)-triacetil-leucodopacroma o el éster etílico de la (S)-triacetilleucodopacroma.

25 Además, un ejemplo preferido de compuesto de fórmula (I') es el éster propílico de triacetil-leucodopacroma de fórmula (IV):



(IV)

30 que puede estar presente en particular en la forma de uno de sus enantiómeros o de una mezcla racémica (50/50) de dos compuestos de fórmula (IV) ópticamente activos.

El compuesto de fórmula (I) puede estar presente, en particular, en la composición según la invención en un contenido comprendido entre 0,00001 a 10 % en peso, y preferiblemente de 0,001 a 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

35 Los compuestos de fórmula (I') pueden obtenerse por los métodos descritos en la técnica anterior. Podemos citar, por ejemplo, las publicaciones de Wyler H., Chiovini J., Helvetica Chimica Acta, 1968, 51, 1476-1494; de Woelcke Uwe; Kaiser Ado, Koch Wolfgang, Scheer Marcel, Helvetica Chimica Acta, 1970, 53 (7), 1704-1708; Wyler H., Dreiding André S., Helvetica Chimica Acta, 1962, 45, 638-640; de Mabry T. J.; Wyler H.; Sassu C.; Mercier, M.; Parikh, I.; Dreiding André S., Helvetica Chimica Acta, 1962, 45, 640-647; de Berestovitskaya V. M.; Perekalin V. V.; Sopova A. S., Zhurnal Obshchei Khimii, 1966, 2 (6), 1123-1124; Omote Yoshimori; Fujinuma Yoshimori; Kuo Kung-

origen vegetal (goma de guar, goma de algarroba, alginatos, carrageninas y pectina) o de origen microbiano (xantano) y arcillas (laponita).

Dichos agentes gelificantes y/o espesantes pueden estar presentes en la composición en una cantidad del orden de 0,01 a 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición;

- 5 - Uno o más agentes tensioactivos, preferiblemente emulsionantes, que sean no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfóteros y, en particular, ésteres de ácidos grasos y de polioles tales como los ésteres de ácidos grasos y glicerol, los ésteres de ácidos grasos y sorbitán, los ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol y los ésteres de ácidos grasos y sacarosa; los éteres de alcoholes grasos y polietilenglicol; los alquilpoliglucósidos; los polisiloxanos modificados con poliéteres; la betaína y sus derivados; los policuaternios; las sales sulfato de alcoholes grasos etoxilados; los
- 10 sulfosuccinatos, los sarcosinatos, los fosfatos de alquilo y de dialquilo y sus sales, y los jabones de ácidos grasos.

Dicho agente tensioactivo puede estar presente en la composición en una cantidad del orden de 0,1 a 8 %, preferiblemente de 0,5 a 3 % en peso, con respecto al peso total de la composición,

- 15 - Uno o varios cotensioactivos, tales como los alcoholes grasos lineales y, en particular, los alcoholes cetílico y estearílico;

- 20 - Una o más sustancias grasas líquidas a temperatura ambiente, normalmente denominadas aceites, volátiles o no volátiles, compuestos hidrocarbonados, compuestos siliconados, lineales, cíclicos o ramificados, por ejemplo, aceites de silicona tales como los polidimetilsiloxanos (dimeticonas), los polialquilciclosiloxanos (ciclometiconas) y los polialquilfenilsiloxanos (fenildimeticonas); aceites sintéticos como los aceites fluorados, los benzoatos de alquilo y los hidrocarburos ramificados como el poliisobutileno; los aceites vegetales y en particular el aceite de soja o el de jojoba, y los aceites minerales tales como el aceite de parafina; preferiblemente en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 10 %, mejor, de 0,5 a 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición;

- 25 - Una o más ceras, tales como la ozoquerita, la cera de polietileno, la cera de abejas o la cera de carnauba, preferiblemente en una cantidad de 0,01 a aproximadamente 5 %, preferiblemente de 0,5 a 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición;

- 30 - Uno o más elastómeros de silicona obtenidos, en particular, por reacción, en presencia de un catalizador, de un polisiloxano que tiene al menos un grupo reactivo (hidrógeno o vinilo, en particular) y que lleva al menos un grupo alquilo (en particular, metilo) o fenilo, terminal y/o lateral, con una organosilicona tal como organohidrogenopolisiloxano, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 20 %, preferiblemente de 0,25 a 15 % en peso, con respecto al peso total de la composición;

- 35 - Uno o varios filtros solares, en particular filtros orgánicos, tales como los derivados de dibenzoilmetano (entre ellos el butilmetoxidibenzoilmetano vendido en particular por DSM bajo el nombre comercial Parsol 1789), los derivados del ácido cinámico (entre ellos el metoxicinamato de etilhexilo, vendido en particular por DSM bajo el nombre comercial de Parsol MCX), los salicilatos, los ácidos para-aminobenzoico, los β,β' -difencilacrilatos, las benzofenonas, los derivados de bencilidenalcanfor, los fenilbenzimidazoles, las triazinas, los fenilbenzotriazoles y los derivados
- 40 antranílicos; o los filtros inorgánicos, basados en óxidos minerales en forma de pigmentos o nanopigmentos, revestidos o sin revestir y, en particular, basados en dióxido de titanio u óxido de zinc, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 30 %, más preferiblemente, de 0,5 a 20 % en peso, con respecto al peso total de la composición;

- 45 - Uno o más colorantes solubles en agua, tales como, por ejemplo, la sal disódica de amapola, la sal disódica del verde de alizarina, el amarillo de quinoleína, la sal trisódica de amaranto, la sal disódica de triazina, la sal monosódica de rodamina, la sal disódica de fucsina o la xantofila, preferiblemente de 0,1 a aproximadamente 2 % en peso, con relación al peso total de la composición,

- 50 - Una o más cargas, y en particular, los polvos con efecto de foco suave que se pueden elegir, en particular, entre poliamidas, sílice, talco, mica y fibras (en particular, de poliamida o de celulosa);

- Uno o más conservantes;

- secuestrantes tales como las sales de AEDT;

- 55 - los perfumes;

- y sus mezclas.

Ejemplos de tales aditivos se mencionan, en particular, en el Diccionario de la CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, publicado por The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Undécima edición, 2006), que describe una amplia variedad, sin limitación, de los ingredientes cosméticos y farmacéuticos habitualmente utilizados en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para usarse como ingredientes adicionales en las composiciones según la presente invención.

65 El experto puede elegir entre el conjunto de estos aditivos opcionales, así como la composición de la cantidad de personas que se van a agregar a la composición, por lo que conserva todas sus propiedades.

Además, la composición según la presente invención puede contener opcionalmente diversos agentes activos que pueden ser seleccionados de entre el grupo constituido por vitaminas, antioxidantes, agentes hidratantes, emolientes, agentes anti-envejecimiento, agentes anticontaminación, agentes queratolíticos, astringentes, antiinflamatorios no esteroideos y agentes blanqueantes.

Los ejemplos de vitaminas incluyen las vitaminas A, B1, B2, B6, C y E y sus derivados, el ácido pantoténico y sus derivados, y la biotina.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico y sus derivados, tales como palmitato de ascorbilo, tetraisopalmitato de ascorbilo, glucósido de ascorbilo, fosfato de ascorbil-magnesio, fosfato de ascorbil-sodio y sorbato de ascorbilo; tocoferol y sus derivados, tales como el acetato de tocoferol, el sorbato de tocoferol y otros ésteres de tocoferol; BHT y BHA; hidroxitolueno de dibutilo, hidroxianisol de butilo, los ésteres del ácido gálico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, la cefalina, el hexametafosfato, el ácido fítico, el ácido etilendiaminotetraacético y los extractos de plantas como, por ejemplo *Chondrus crispus*, *Rhodiola*, *Thermus thermophilus*, la hoja de mate, la madera de roble, la corteza de Rapet Kayu; las hojas de Sakura y las hojas de ylang ylang.

Los ejemplos de agentes hidratantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerina, 1,3-butilenglicol, xilitol, sorbitol, maltitol, los mucopolisacáridos, tales como el ácido condroitinsulfúrico, el ácido hialurónico, y el ácido mucoitinsulfúrico, el ácido carónico; el atelo-colágeno; 12-hidroxiestearato de colesterol, las sales biliares, un componente principal del FHN (factor de hidratación natural) como una sal del ácido pirrolidona-carboxílico y una sal del ácido láctico, un análogo de ácido de amina tal como la urea, la cisteína y la serina; un colágeno soluble de cadena corta, los PPG de diglicerina, los homopolímeros y copolímeros de 2-metacrililoilxietilfosforilcolina como Lipidure HM y Lipidure PBM, de NOF; alantoína; el PEG/PPG/polibutilenglicol-8/5/3-glicerina de NOF vendido bajo el nombre comercial Wilbride S 753; la trimetilglicina vendida bajo el nombre comercial Aminocoat por la empresa Ashahi KASEI Chemicals y diversos extractos de plantas tales como los extractos de *Castanea sativa*, las proteínas de avellana hidrolizadas, los polisacáridos de *Polyanthes tuberosa*, el aceite de nuez de *Argania spinosa* y los extractos de nácar que contienen una Conchiolina que se vende en particular por la empresa Maruzen (Japón) bajo el nombre comercial Pearl Extract®.

Los ejemplos de emolientes incluyen el polimetacrilato de glicerilo; el Metil Gluceth-20.

Los ejemplos de agentes anti-envejecimiento incluyen los aminoácidos acilados (por ejemplo, Maxilip, Matrixyl 3000 o el biopéptido CL de SEDERMA o el Sepilift de SEPPICI), los extractos de *Pisum sativum*, las proteínas de soja hidrolizadas, los derivados de metilsilanol tales como manuronato de metilsilanol, las tortas hidrolizadas de *Cucurbita Pepo* y los extractos de *Scenedesmus*.

Los ejemplos de agentes anti-contaminación incluyen extracto de semillas de *Moringa pterygosperma* (por ejemplo, Purisoft de LSN); el extracto de manteca de Karité (por ejemplo, Detoxyl de SILAB), una mezcla de extracto de yedra, el ácido fítico, el extracto de semilla de girasol (por ejemplo, OSMOPUR de SEDERMA).

Los ejemplos de los agentes queratolíticos incluyen los α -hidroxi-ácidos (por ejemplo, los ácidos glicólico, láctico, cítrico, málico, mandélico o tartárico) y β -hidroxiácidos (por ejemplo, el ácido salicílico), y sus ésteres, tales como los lactatos de alquilo C₁₂₋₁₃, y los extractos de plantas que contienen estos hidroxiácidos, tales como los extractos de *Hibiscus sabdriffa*.

Los ejemplos de astringentes incluyen extractos de Hamamelis.

Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen bisabolol, alantoína, ácido tranexámico óxido de zinc, óxido de azufre y sus derivados, sulfato de condroitina, ácido glicirricínico y derivados de los mismos tales como los glicirricinatos.

Además del derivado de leucodopacroma, la composición según la invención puede comprender un agente blanqueante adicional capaz de bloquear la síntesis de las proteínas estructurales que intervienen en el mecanismo de la melanogénesis (fase I) tales como las glicoproteínas específicas de los melanocitos Pme117. Un agente activo de este tipo puede ser el ácido ferúlico, el Cytovector® (agua, glicol, lecitina, ácido ferúlico e hidroxietilcelulosa), comercializado por BASF.

Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden contener igualmente al menos un péptido tal como se describe en la solicitud de patente WO2009010356, un bioprecursor tal como se describe en la solicitud de patente WO2006134282 o una sal de tranexamato tal como la sal de hidrocloreto de tranexamato cetílico.

Además del derivado de leucodopacroma, la composición según la invención puede comprender un agente blanqueador adicional que tiene el efecto de inhibir la síntesis de melanina y/o el efecto de inhibir la expresión de

MITF y/o una actividad antitirosinasa y/o el efecto de inhibir la síntesis de endotelina-1, tal como un extracto de regaliz (extracto de *Glycyrrhiza glabra*), que se vende, en particular, por la empresa Maruzen bajo el nombre comercial Licorice extract®.

- 5 Alternativa o adicionalmente, la composición según la invención puede comprender un agente de blanqueamiento adicional que contiene también un efecto antioxidante, como los compuestos de la vitamina C, que comprende entre ellos las sales de ascorbato, los ésteres ascorbilo de ácidos grasos o de ácido sórbico y otros derivados del ácido ascórbico, por ejemplo, los fosfatos ascorbilo, tales como el fosfato de ascorbil-magnesio y el fosfato de ascorbil-sodio, o los ésteres sacáridos de ácido ascórbico, que incluyen, por ejemplo, ascorbil-2-glucósido, el L-ascorbato de 2-O-alfa-D-glucopiranosilo, o el L-ascorbato 6-O-beta-D-galactopiranosilo. Un agente activo de este tipo se vende en particular por la empresa DKSH bajo el nombre comercial Ascorbyl glucoside®.

15 Otros agentes de blanqueamiento pueden incluirse además en las composiciones según la presente invención. Podemos citar despigmentantes tales como los extractos de plantas, que comprenden entre ellos los extractos de *Narcissus tazetta*; arbutina, ácido kójico, ácido elágico, cisteína, 4-tiorresorcina, resorcinol o rucinol o sus derivados, el ácido glicirricínico y el beta-glucósido de hidroquinona.

20 De forma favorable, la composición según la invención puede estar en forma de polvo, emulsión, microemulsión, nanoemulsión, suspensión y solución de una loción, crema, gel acuoso o hidroalcohólico, espuma, suero, solución o dispersión en aerosol, o dispersión de vesículas lipídicas.

En el caso de una emulsión, se puede tratar de una emulsión agua-en-aceite o de aceite-en-agua.

25 En el procedimiento según la invención, la composición puede aplicarse por la mañana y/o por la noche sobre la piel de la cara, el cuello y/o en las manos, y preferiblemente en las zonas hiperpigmentadas.

La invención se ilustra pero no se limita a los siguientes ejemplos.

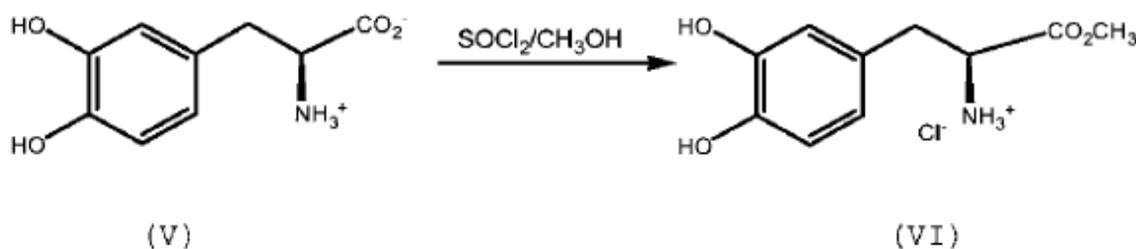
Ejemplos

30 Ejemplo 1. Síntesis de un derivado de leucodopacroma: el éster metílico de (S)-triacetil-leucodopacroma (II)

El compuesto (II) se obtiene a partir de la 3,4-dihidroxi-(L)-fenilalanina en lo sucesivo denominado (L)-dopa (V).

35 El producto éster de S-(L)-dopametilo o éster metílico de (L)-dopa denominado producto (VI) se obtiene por esterificación del producto (L)-dopa (V), y luego se somete a una oxidación, seguida de una reducción, para obtener después de la hidrólisis ácida, el éster metílico del ácido (S)-5,6-dihidroxi-indolin-2-carboxílico (éster de (L)-ciclodopametilo o éster metílico de (L)-leucodopacroma, producto (VII)).

40 En particular, el éster de S-(L)-dopa-metilo (VI) se obtiene de la siguiente manera:

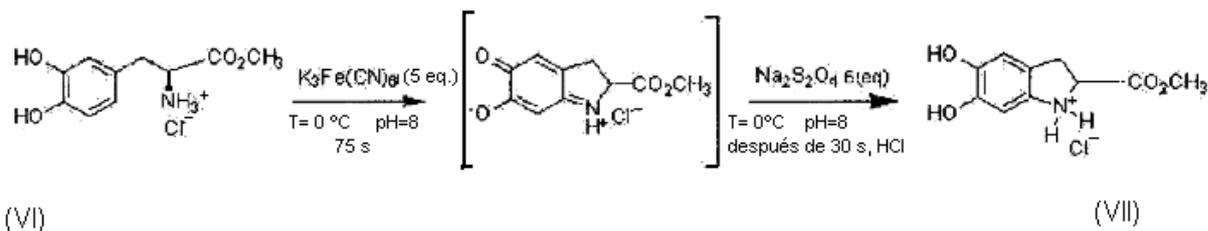


45 En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrían 20 ml de metanol anhidro a -5 °C por medio de un baño de hielo y NaCl. Se añade gota a gota cloruro de tionilo (5 ml, 14 eq.).

Al medio de reacción se añade L-dopa (V) (1 g, 50 mmol). Todo ello se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se lleva a reflujo durante 1 h. El disolvente se evapora.

50 El éster obtenido es un clorhidrato y se presenta bajo la forma de un sólido blanco.

El éster metílico de leucodopacroma (VII) se puede obtener entonces según el esquema de reacción siguiente:



En un matraz, el éster S-(L)-dopa-metilo (VI) (500 mg, 2,02 mmol, 1 eq) se disuelve en 150 ml de una solución acuosa de tampón fosfato (pH = 8 para 1 l de solución se disuelven en agua destilada: 0,5 g de KH_2PO_4 y 22,6 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$).

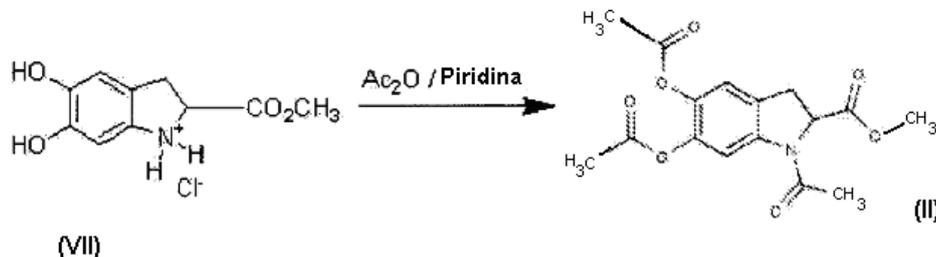
El medio de reacción se enfría con la ayuda de un baño de hielo a 0 °C. Una solución de $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ (3,325 g, 10,1 mmol, 5 eq.) en 100 ml de tampón fosfato se enfría mediante el baño de hielo y después se añade de una sola vez al medio de reacción.

Después de 75 s, se añaden 3,24 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ al 85 % en peso (12,4 mmol, 6 eq.) en 50 ml de solución tampón (enfriada mediante baño de hielo).

Después de 30 s, se añaden 5 ml de HCl al 37 %. El agua se evapora a presión reducida. El residuo sólido se tritura dos veces con 10 ml de tolueno. La fase de tolueno se concentra por evaporación del tolueno.

Se obtiene un residuo sólido de color marrón pálido que contiene el éster metílico de (S)-leucodopacroma (VII) y las sales del medio de reacción.

El éster metílico de (S)-triacetil-leucodopacroma (II) se obtiene entonces por acetilación del producto (VII):



El residuo de la etapa anterior se coloca bajo vacío y después bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añaden 25 ml de piridina y 25 ml de anhídrido acético. El medio de reacción se tritura para disgregar los aglomerados sólidos, y después se agita durante 4 h a temperatura ambiente.

El medio de reacción se filtra a través de Celite y se lava con 150 ml de diclorometano antes de la evaporación del disolvente.

Se añade diclorometano al residuo (50 ml) seguido de 50 ml de una solución 1 M de HCl. La fase orgánica se trata con solución saturada de NaHCO_3 , con H_2O hasta pH neutro, y después con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , y se elimina el disolvente por evaporación rotatoria.

El producto deseado se obtiene como un sólido de color marrón con un rendimiento del 77 % con respecto al éster S-(L)-dopa-metilo (2).

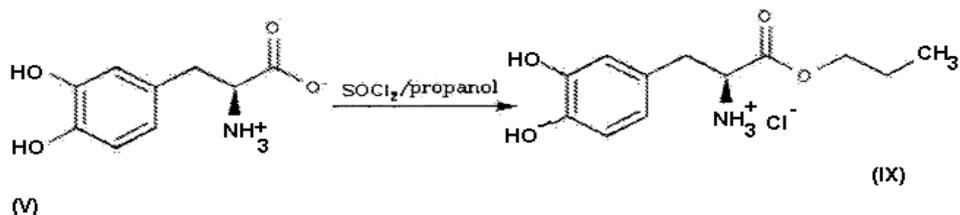
El éster metílico de (S)-triacetil leucodopacroma (II) se purifica en una columna de sílice (diclorometano/metanol (19/1)).

Ejemplo 2: Síntesis de un derivado de leucodopacroma: éster propílico de (S)-triacetil-leucodopacroma (XI)

El compuesto (XI) se obtiene a partir de la 3,4-dihidroxi-(L)-fenilalanina en lo sucesivo, denominado (L)-dopa (V).

El producto éster de S-(L)-dopa-propilo o éster propílico de (S)-dopa denominado producto (IX) se obtiene por esterificación del producto (L)-dopa (V), y luego se somete a una oxidación, seguida de una reducción, para obtener, después de la hidrólisis ácida, el éster propílico del ácido (S)-5,6-dihidroxi-indolín-2-carboxílico (éster (S)-ciclodopapropílico o éster propílico de (L)-leucodopacroma, producto (X)).

En particular, el éster S-(L)-dopa-propilo (IX), se obtiene de la manera siguiente:

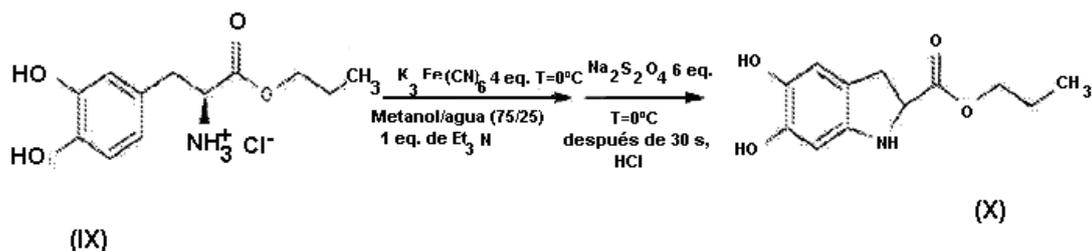


5 En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrían 20 ml de propanol anhidro a -5 °C con la ayuda de un baño de hielo y NaCl. Se añade gota a gota cloruro de tionilo (5 ml, 2 eq.).

10 Al medio de reacción se añade L-dopa (V) (1 g, 50 mmol). Todo ello se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante 1 h. El disolvente se evapora.

El éster obtenido es una sal clorhidrato y se presenta en forma de un sólido de color blanco.

15 El éster propílico de (S)-leucodopacroma (X) se puede obtener según el esquema de reacción siguiente:



20 En un matraz, el éster S-(L)-dopa-propilo (IX) (500 mg, 2,02 mmol, 1 eq) se disuelve en 150 ml de una solución de MeOH/H₂O (75/25) con 1 equivalente de Et₃N (trietilamina).

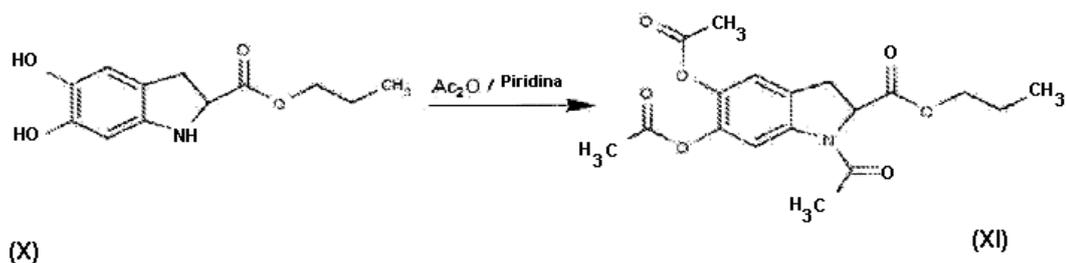
25 El medio de reacción se enfría con la ayuda de un baño de hielo a 0 °C. Una solución de K₃Fe(CN)₆ (3,325 g, 10,1 mmol, 4 eq.).

Después de 75 s, 3,24 g de Na₂S₂O₄ a 85 % en peso (12,4 mmol, 6 eq) en 50 ml de solución MeOH/H₂O.

Después de 10 minutos, se añaden 5 ml de HCl a 3 %. El agua se evapora a presión reducida. El residuo sólido se tritura dos veces con 10 ml de tolueno. La fase toluénica se concentra por evaporación del tolueno.

30 Se obtiene un residuo sólido de color marrón pálido que contiene el éster propílico de (S)-leucodopacroma (X) y las sales del medio de reacción.

El éster propílico de la (S)-triacetil-leucodopacroma (XI) (o el éster metílico de triacetylleucodopacroma) se obtiene entonces por acetilación del producto (X):



35

ES 2 412 061 T3

El residuo de la etapa anterior se coloca al vacío y después en atmósfera de nitrógeno, se añaden 25 ml de piridina y 25 ml de anhídrido acético. El medio de reacción se tritura para disgregar los aglomerados sólidos, y después se agita durante 4 h a temperatura ambiente.

- 5 El medio de reacción se filtra a través de Celite y se lava con 150 ml de diclorometano antes de la evaporación del disolvente.

10 Se añadió diclorometano al residuo (50 ml) y después 50 ml de una solución 1 M de HCl. La fase orgánica se trata con una solución saturada de NaHCO₃ con H₂O hasta pH neutro y después con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y se elimina el disolvente por evaporación rotatoria.

15 El producto deseado se obtiene en forma de un sólido de color marrón con un rendimiento del 72 % con respecto al éster S-(L)-dopa-propilo (IX). El éster propílico de (S)-triacetil-leucodopacroma (XI) se purifica en una columna de sílice (diclorometano/metanol (19/1)).

Ejemplo 3: Emulsión de aceite-en-agua

Se prepara una emulsión de aceite en agua que tiene la siguiente composición:

| Compuestos | Denominación comercial | Proveedor | Contenido (en %) |
|--|----------------------------|--------------------|------------------|
| Agua desmineralizada | | | 72,14 |
| Mezcla de agua, fitato de sodio y alcohol | DERMOFEEL PA-3 | LUCAS MEYER | 0,1 |
| Polímero reticulado acrilato/acrilato de alquilo de C ₁₀ -C ₃₀ | CARBOPOL ULTREZ 21 | GATEFOSSE | 0,2 |
| Mezcla de alcohol cetílico, estearato de glicerilo, estearato de PEG 75, ceteth-20 y steareth-20 | EMULION DELTA | GATEFOSSE | 4 |
| Triheptanoína | DERMOFEEL TC-7 | LUCAS MEYER | 2,5 |
| Escualano | PHYTOSQUALAN | | 3 |
| Acetato de tocoferilo | DL-ALPHA-TOCOFERYL ACETATE | DSM | 0,2 |
| Fenoxietanol | PHENOXYETHANOL S | | 0,7 |
| Metiltrimeticona | TMF-1.5 | DKSH | 6 |
| Butilenglicol | 1,3 BUTYLENE GLYCOL | | 4 |
| Metilpropanodiol | DUB DIOL | STEARINERIE DUBOIS | 2 |
| Alcohol | ALCOOL EXPORT A 96°2 | | 5 |
| Compuesto de fórmula (I): éster metílico de la triacetil-leucodopacroma | | | 0,1 |
| Hidróxido de sodio | SOLUTION DE SOUDE A 25 % | | 0,06 |

- 20 El producto aplicado en la piel permite un blanqueamiento y un aclaramiento de la misma.

Ejemplo 4: Gel hidroalcohólico

- 25 Se prepara un gel hidroalcohólico que tiene la siguiente composición:

| Compuestos | Denominación comercial | Proveedor | Contenido (en %) |
|---|------------------------|--------------------|------------------|
| Agua desmineralizada | | | 83,55 |
| Mezcla de agua, fitato de sodio y alcohol | DERMOFEEL PA-3 | LUCAS MEYER | 0,1 |
| Mezcla de tetraisoestearato de sorbeth-30, sexquiesterato de sorbitán, PPG-8-Ceteth-20, copolímero acrilato/metacrilato de beheneth-20, dipropilenglicol y agua | NIKKOMULESE SE | GATEFOSSE | 4,5 |
| Fenoxietanol | PHENOXYETHANOL S | COGNIS CORP | 0,7 |
| Butilenglicol | 1,3 BUTYLENE GLYCOL | | 4 |
| Metilpropanodiol | DUB DIOL | STEARINERIE DUBOIS | 2 |
| Alcohol | ALCOHOL EXPORT A 96°2 | | 5 |

| Compuestos | Denominación comercial | Proveedor | Contenido (en %) |
|--|-------------------------------|-----------|------------------|
| Compuesto de fórmula (I): éster metílico de la triacetil-leucodopacroma | | | 0,1 |
| Hidróxido de potasio | POTASSE PASTILLE PURE 85-8 | | 0,05 |

El gel aplicado a la piel permite el blanqueamiento y el aclaramiento de la misma.

Ejemplo 5: Efecto del éster metílico de triacetil-leucodopacroma en la síntesis de melanina

5 Se preparan 3 soluciones de éster metílico de la triacetil-leucodopacroma, respectivamente, en concentraciones de 0,0025 %, 0,00025 % y 0,000025 % en peso en DMSO.

10 Se evalúa el efecto del éster metílico de la (S)-triacetil-leucodopacroma en la síntesis de melanina según el siguiente protocolo operativo.

15 Los melanocitos hiperpigmentados derivados de prepucio neonatal normal de donantes aislados se compraron a la empresa Cascade Biologics (Portland, Oregón, Estados Unidos). Las células se sembraron en placas de 6 pocillos y se cultivaron en un medio de crecimiento de melanocitos (Medio suplementado con extracto de pituitaria bovina, suero fetal bovino, insulina bovina, transferrina, factor de crecimiento de fibroblastos clásico, hidrocortisona, heparina y 13-acetato de forbol 12-miristato).

20 En un segundo momento, las células se incubaron con un medio de crecimiento (MGM, Clonetics) que contenía los productos activos, en tres ejemplares, para 5 días. El medio se retiró y las células se lavaron con PBS (Gibco/Invitrogen). Las células se lisaron y la melanina se disolvió en NaOH.

25 El sobrenadante se centrifugó. Después de la centrifugación, el lisado aclarado se transfirió a una nueva placa y el contenido de melanina se midió en un lector de ELISA a 490 nm. Los residuos se visualizaron en un formador de imágenes AlphaInnotech.

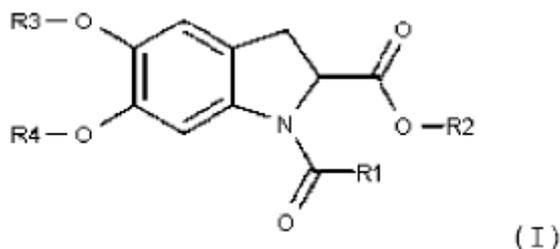
Los resultados son los siguientes

| Contenido en éster metílico de la (S)-triacetil-leucodopacroma | % de inhibición de la síntesis de melanina |
|--|--|
| 0,0025 % | 32,76 |
| 0,00025 % | 6,70 |
| 0,000025 % | 5,49 |

30 Se observa una inhibición de la síntesis de la melanina, que aumenta con la concentración de éster metílico de (S)-triacetil-leucodopacroma en la solución.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética o dermatológica, caracterizada porque contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I)



donde R1 es

- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos arilo, o
- un arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y/o aciloxi;

R2 es:

- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol;

R3 y R4 son, independientemente uno de otro:

- un hidrógeno, o
- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizado porque

R1 representa:

- un alquilo C₁-C₁₈ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
- un arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y/o aciloxi;

R2 representa:

- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- un arilo opcionalmente sustituido en particular por grupos aciloxi,
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol.

3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque R2 es una cadena de polietilenglicol (PEG).

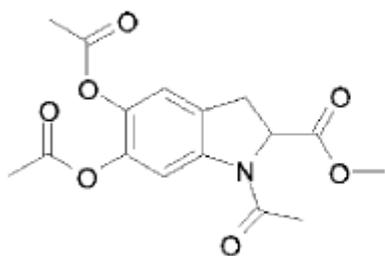
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque R1 es -CH₃ y R2 es -CH₃ ó -CH₂-CH₃.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque R3 y R4 son, independientemente uno de otro:

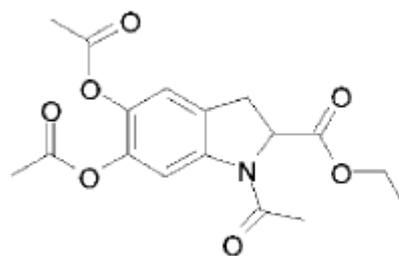
- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque R3 y R4 son ambos grupos acetilo CH₃-CO-.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) es el éster metílico de triacetil-leucodopacroma (II) o el éster etílico de triacetil-leucodopacroma (III):



(II)

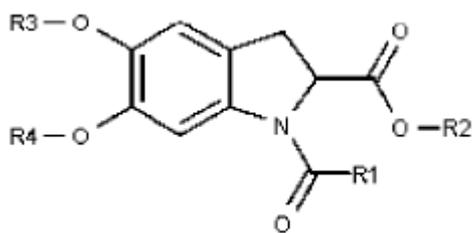


(III)

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende uno de los enantiómeros o una mezcla racémica (50/50) de los dos compuestos de fórmula (I) ópticamente activos.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad que tiene desde 0,00001 hasta 10 % en peso y preferiblemente de 0,001 a 5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

10. Procedimiento para reducir o impedir la pigmentación y/o decoloración y/o el aclaramiento de la piel, que comprende aplicar a la piel una composición cosmética o dermatológica, caracterizada porque comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I).



(I)

donde R1 es

- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
- un arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo y/o aciloxi;

R2 es

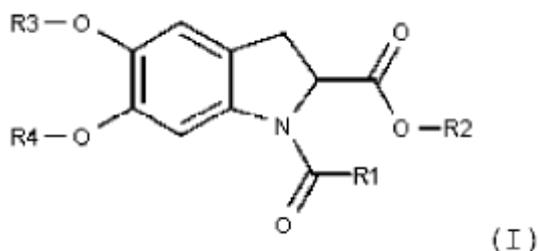
- un hidrógeno, o
- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol;

R3 y R4 son, independientemente uno de otro:

- un hidrógeno, o
- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo opcionalmente sustituidos, en particular por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi;

siendo dicha composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

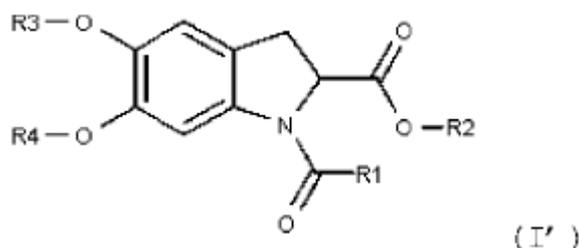
11. Uso de un compuesto de fórmula (I)



donde R1, R2, R3, y R4 son como se definen en las reivindicaciones 1 a 8, un agente despigmentante y/o anti-pigmentante y/o blanqueante y/o aclarante.

12. Uso según la reivindicación 11, para la fabricación de una composición destinada a inhibir la síntesis de melanina.

13. Compuesto de fórmula (I')



donde R1 es

- un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, o
- un arilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo, aciloxi;

R2 es:

- un alquilo C₃-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de cadena monoalquiléter de polietilenglicol;

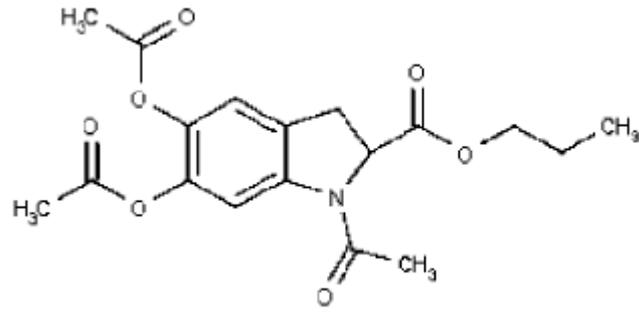
R3 y R4 son, independientemente uno de otro:

- un grupo acilo de fórmula R5-CO- donde R5 es un alquilo C₁-C₁₈, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi, o
- un arilo opcionalmente sustituido, en particular por grupos aciloxi.

14. Compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque R2 es:

- un grupo alquilo C₃-C₁₈, lineal, o
- una cadena de polietilenglicol (PEG) o una cadena de monoalquiléter de polietilenglicol

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I') es el éster propílico de triacetiltirosina de fórmula (IV)



(IV)

opcionalmente en forma de uno de los enantiómeros o de una mezcla racémica (50/50) de dos compuestos de fórmula (IV) ópticamente activos.