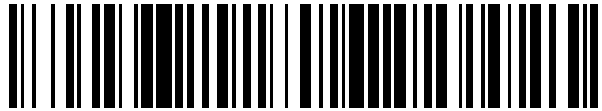


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 265**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2009 E 09177091 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2191816**

54 Título: **Procedimiento de despigmentación de materias creatínicas mediante compuestos ditiolanos**

30 Prioridad:

**28.11.2008 FR 0858075**

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

**22.01.2014**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)  
14, RUE ROYALE  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**MARAT, XAVIER;  
LUCET-LEVANNIER, KARINE y  
MARROT, LAURENT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 439 265 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**

Procedimiento de despigmentación de materias creatínicas mediante compuestos ditiolanos.

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético, en particular para despigmentar y/o blanquear la piel, que emplea al menos un compuesto de tipo ditiolano.

5 El color de la piel humana depende de diferentes factores y en particular de las estaciones del año, de la raza y del sexo; está principalmente determinada por la naturaleza y la concentración de melanina producida por los melanocitos. Los melanocitos son las células especializadas que, por medio de orgánulos particulares, los melanosomas, sintetizan la melanina. Además, en diferentes periodos de su vida, algunas personas ven aparecer sobre la piel, y más especialmente sobre las manos, unas manchas más oscuras y/o más coloreadas, que confieren a la piel una heterogeneidad. Estas manchas se deben también a una concentración importante de melanina en los queratinocitos situados en la superficie de la piel.

Se busca muy particularmente la utilización de sustancias despigmentantes tópicas inofensivas que presenten una buena eficacia para tratar las manchas pigmentarias.

15 El mecanismo de formación de la pigmentación de la piel, es decir de la formación de la melanina, es particularmente complejo y hace intervenir esquemáticamente las principales etapas siguientes:

Tirosina → Dopa → Dopaquinona → Dopacroma → Melanina

20 La tirosinasa (monofenoldihidroxiifenilalanina: oxígeno oxido-reductasa EC 1.14.18.1) es la enzima esencial que interviene en esta serie de reacciones. Cataliza en particular la reacción de transformación de la tirosina en Dopa (dihidroxiifenilalanina) gracias a su actividad hidroxilasa, y la reacción de transformación de la Dopa en dopaquinona gracias a su actividad oxidasa. Esta tirosinasa actúa sólo cuando está en el estado de maduración bajo la acción de ciertos factores biológicos.

25 Una sustancia es reconocida como despigmentante si actúa directamente sobre la vitalidad de los melanocitos epidérmicos en los que se desarrolla la melanogénesis, y/o si interfiere con una de las etapas de biosíntesis de la melanina ya sea inhibiendo una de las enzimas implicadas en la melanogénesis, o bien intercalándose como análogo estructural de uno de los compuestos químicos de la cadena de síntesis de la melanina, cadena que puede entonces ser bloqueada y así asegurar la despigmentación.

30 Las sustancias más utilizadas como despigmentantes son más particularmente la hidroquinona y sus derivados, en particular sus éteres tales como el monometiléter y el monoetiléter de hidroquinona. Estos compuestos, a pesar de que presentan una cierta eficacia, desafortunadamente no están libres de efectos secundarios debido a su toxicidad, lo que puede hacer su uso delicado, incluso peligroso. Esta toxicidad proviene del hecho de que intervienen en unos mecanismos fundamentales de la melanogénesis, matando unas células, corriendo el riesgo entonces de perturbar su entorno biológico y, por consiguiente, obligando a la piel a evacuarlos produciendo unas toxinas.

Así, la hidroquinona es un compuesto particularmente irritante y citotóxico para el melanocito, cuya sustitución, total o parcial, fue considerada por numerosos autores.

35 Se han buscado, por tanto, unas sustancias que no intervengan en el mecanismo de la melanogénesis pero que actúen aguas arriba sobre la tirosinasa impidiendo su activación y que son, debido a esto, mucho menos tóxicas. Se utiliza habitualmente como inhibidor de la activación de la tirosina el ácido kójico que compleja el cobre presente en el sitio activo de esta enzima. Desafortunadamente, este compuesto es inestable en disolución, lo que complica un poco la fabricación de la composición.

40 Subsiste la necesidad de un nuevo agente blanqueante de la piel humana con acción tan eficaz como la de los conocidos, pero que no tenga sus inconvenientes, es decir que no sea irritante, ni tóxico y/o ni alergénico para la piel, y que sea al mismo tiempo estable en una composición, o bien alternativamente que posea una acción reforzada a fin de poder ser utilizado en cantidad más baja, lo que disminuye considerablemente los efectos secundarios observados.

45 Para ello, la solicitante ha descubierto, de manera sorprendente e inesperada, que ciertos compuestos ditiolanos presentaban una buena actividad despigmentante, incluso a baja concentración.

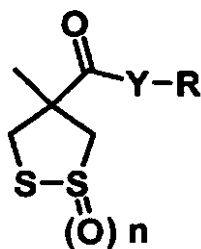
La invención tiene por lo tanto por objeto un procedimiento cosmético no terapéutico de despigmentación, de aclaramiento y/o blanqueamiento de las materias queratínicas, que comprende la aplicación de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define a continuación.

50 La invención se refiere igualmente a la utilización cosmética no terapéutica de un compuesto de fórmula (I) como agente blanqueante, aclarante y/o despigmentante de las materias queratínicas.

Los compuestos utilizados según la invención permiten despigmentar y/o aclarar eficazmente, incluso blanquear, la piel de seres humanos. Están en particular destinados a ser aplicados sobre la piel de individuos que presentan manchas de pigmentación oscuras, manchas de envejecimiento, o sobre la piel de individuos que desean combatir la aparición de un color oscuro que proviene de la melanogénesis.

5 Pueden igualmente permitir despigmentar y/o aclarar el pelo, las pestañas, el cabello así como los labios y/o las uñas.

Los compuestos utilizados según la invención responden por lo tanto a la fórmula (I) siguiente



(I)

en la que:

10 Y designa O, NR<sub>1</sub> o S

R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

15 R designa un átomo de hidrógeno; o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; o un grupo alquilo saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R posee eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub>, en los que:

20 R<sub>2</sub> designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, o un grupo fenilo,

R<sub>3</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; un grupo fenilo; un grupo acetilo.

Cuando Y=NR<sub>1</sub>, R y R<sub>1</sub> pueden formar un ciclo seleccionado entre pirrolidina, pirrolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepina;

25 n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

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

35 Las sales de bases orgánicas o minerales tales como las sales de trietanolamina, de aminopropanodiol, de sodio o de zinc.

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

Los isómeros ópticos son en particular los enantiómeros y los diaestereoisómeros.

Preferiblemente, los grupos alcoxi son lineales de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y más preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y aún más preferiblemente metoxi.

5 Preferiblemente, los grupos hidrocarbonados son unos alquilos lineales o ramificados y pueden ser seleccionados entre: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tertio-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo.

De manera más preferida, los grupos hidrocarbonados son radicales alquilos lineales o ramificados saturados de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tertio-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los significados siguientes:

10 Y designa S, O, NR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

15 R designa un átomo de hidrógeno; o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>; o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un grupo alquilo saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub> en los que:

R<sub>2</sub> designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>,

20 R<sub>3</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; un grupo fenilo; un grupo acetilo.

cuando Y=NR<sub>1</sub>, R y R<sub>1</sub> pueden formar un ciclo pirrolidina;

n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

25 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa O ó NR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

30 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub> en los que:

R<sub>2</sub> designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

35 R<sub>3</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa NR<sub>1</sub>

40 R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con un fenilo, sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, OMe; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, NHAc, SR<sub>2</sub>, COOR<sub>2</sub>, siendo R<sub>2</sub> un hidrógeno o un

45 grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa NH;

5 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, OMe; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, NHAc, SR<sub>2</sub>, COOR<sub>2</sub>, siendo R<sub>2</sub> un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los significados siguientes:

Y designa NH;

R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

15 n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales de ácido o de base, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

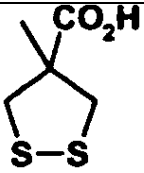
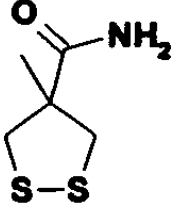
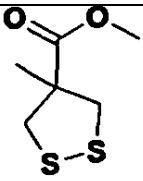
De manera preferida, Y = O, NR<sub>1</sub>.

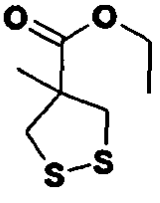
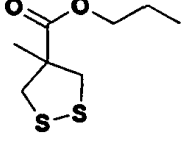
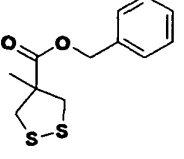
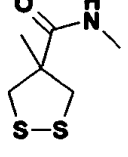
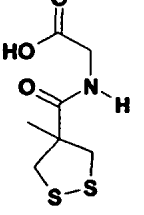
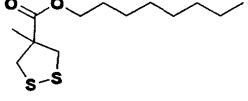
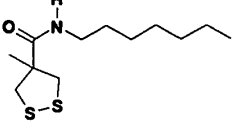
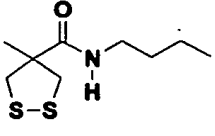
De manera más preferida, Y = NR<sub>1</sub>.

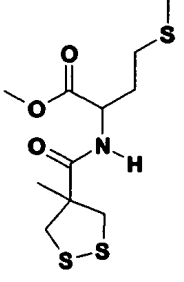
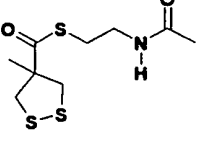
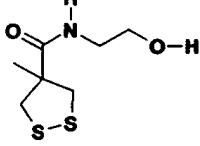
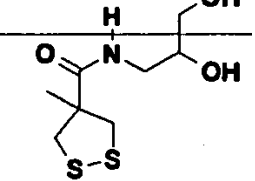
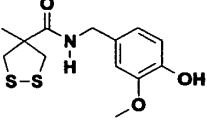
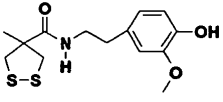
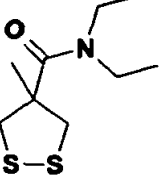
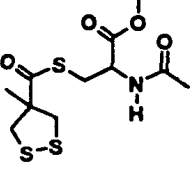
De manera aún más preferida, Y = NH.

20 De manera muy preferida, R = H o un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

Entre los compuestos de fórmula (I), se utilizarán preferentemente los compuestos siguientes:

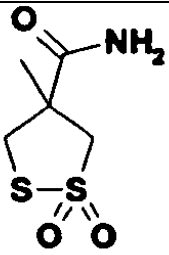
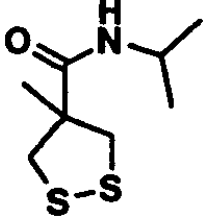
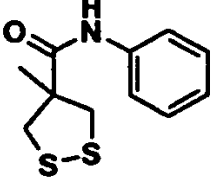
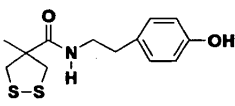
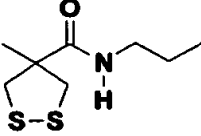
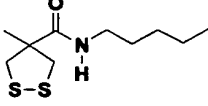
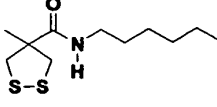
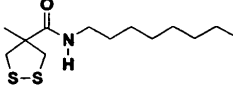
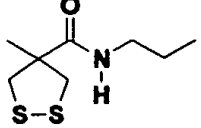
N°	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico
2		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida
3		4-metil-1,2-ditolano-4-carboxilato de metilo

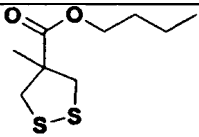
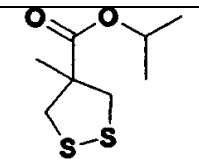
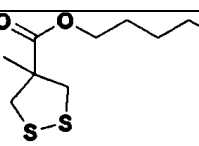
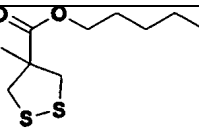
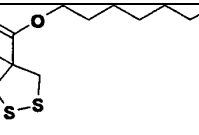
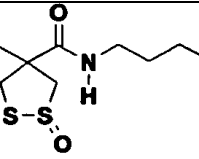
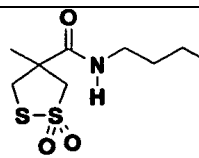
N°	Estructura	Nombre químico
4		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo
5		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de propilo
6		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de bencilo
7		N-metil 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
8		Ácido {[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]amino}-acético
9		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de octilo
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
11		N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

N°	Estructura	Nombre químico
12		2-[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo
13		S-[2-(acetilamino)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carbotioato
14		N-(2-hidroxi)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
15		N-(2,3-dihidroxi)propil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
16		N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
17		N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
18		N,N-di)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
19		2-(acetilamino)-3-[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil]propanoato de metilo

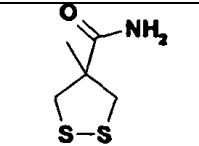
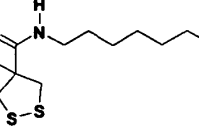
N°	Estructura	Nombre químico
20		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxiato de S-(2-hidroxiétilo)
21		[[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]sulfanil]acetato de etilo
22		[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]pirrolidina
23		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-1-óxido-4-carboxílico
24		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-1,1-dióxido-4-carboxílico
25		4-metil-1,2-ditiolano-1-óxido-4-carboxilato de etilo
26		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida-1-óxido

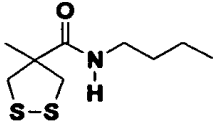
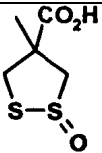
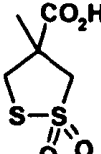
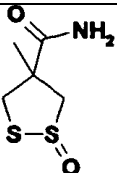
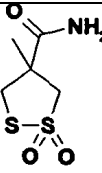
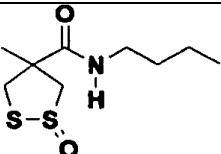
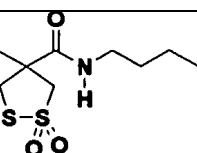


N°	Estructura	Nombre químico
27		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida-1,1-dióxido
28		4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditiolano-4-carboxamida
29		4-metil-N-fenil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
30		N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
31		N-propil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
32		N-pentil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
33		N-hexil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
34		N-octil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
35		N-propil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

N°	Estructura	Nombre químico
36		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de butilo
37		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de isopropilo
38		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de pentilo
39		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de hexilo
40		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de heptilo
41		1-óxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
42		1-dióxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

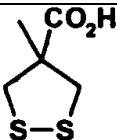
Entre estos compuestos, se prefieren más particularmente los compuestos siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico
2		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
10		N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

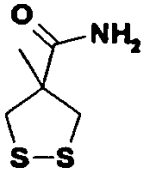
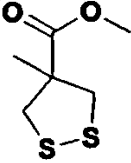
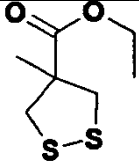
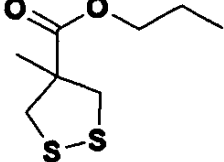
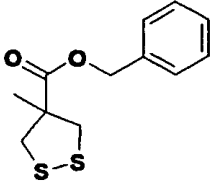
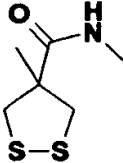
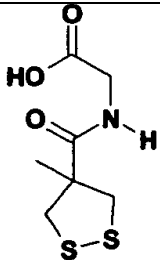
N°	Estructura	Nombre químico
11		N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
23		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-1-óxido-4-carboxílico
24		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-1,1-dióxido-4-carboxílico
26		1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
27		1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
41		1-óxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
42		1-dióxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

así como sus sales de ácido o de base, sus isómeros ópticos, sus solvatos.

Algunos compuestos conformes a la invención son conocidos en sí. Se trata de los compuestos 1 a 8 siguientes:

N°	Estructura	Nombre químico	CAS
1		Ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico	208243-72-5

ES 2 439 265 T3

N°	Estructura	Nombre químico	CAS
2		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida	208243-73-6
3		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de metilo	208243-88-3
4		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo	208243-89-4
5		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de propilo	208243-90-7
6		4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de bencilo	208243-73-6
7		N-metil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida	208243-91-8
8		ácido {[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]amino}acético	208243-74-7

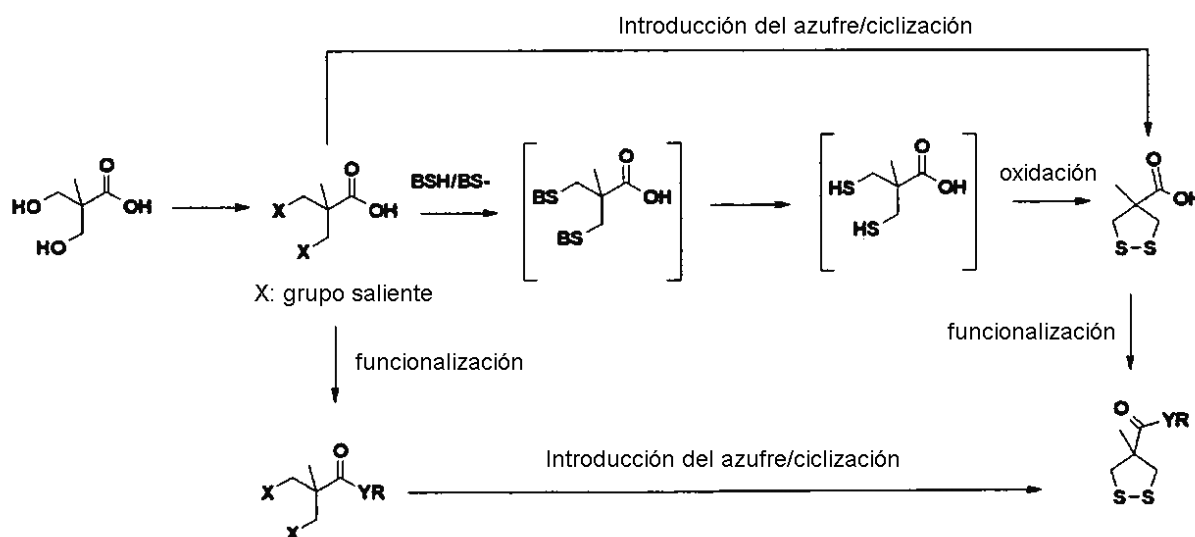
Estos últimos se han descrito en la solicitud WO 98/23606 y se han utilizado en farmacología como agentes para reducir la glucosa o los lípidos en la sangre.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos según las vías descritas a continuación y documentadas:

- en la revista de Lene Teuber, Sulfur reports, 9 (4), 257- 349, 1990 Naturally occurring 1,2-dithiolanes and 1, 2, 3-trithianes. Chemical and Biological Properties.

- en la solicitud de patente EP 0 869 126 A1.

5 A partir del ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (CAS: 4767-03-7), por funcionalización de los hidroxilos en grupos salientes X (alquilo o arilo sulfonatos, tales como mesilatos o tosilatos, o halógenos tales como el yodo, el bromo o el cloro) seguida de la introducción del azufre según el esquema de reacción siguiente:



Esta introducción del azufre puede efectuarse:

10 (i) en una etapa con la ayuda de disulfuro de metales (como el  $\text{Na}_2\text{S}_2$ ) o unas sales de tetratiomolibdatos en unos disolventes polares próticos o apróticos (por ejemplo agua, DMF, metanol, acetonitrilo) para conducir al ditiolano.

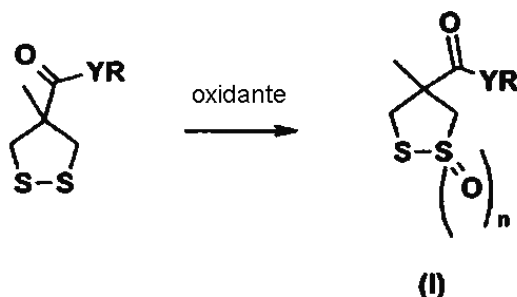
15 (ii) o en dos etapas, formando un intermedio di-tiol que, en presencia de un oxidante (oxígeno, DMSO,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$ , yoduro de sodio, trifluoroacetatos de talio, triflato de plata, agua oxigenada, yodato y periodato de sodio, hipoclorito de sodio, ferricianido de potasio, óxido de cromo), en medio neutro o básico conduce a la formación del ditiolano. En este caso, el di-tiol se obtiene mediante transformación (en medio básico o ácido) en un disolvente polar o apolar de una especie intermedia a través de unos derivados del ácido tioacético  $\text{CH}_3\text{COSH}$  (en presencia de base), con tiourea o  $\text{NaSH}$ , por la formación de ditiolatos (sales de Bunte).

20 La funcionalización del ácido carboxílico  $\text{COOH}$  en función  $\text{COYR}$  puede efectuarse siguiendo los métodos clásicos de activación de los ácidos (descritos en Comprehensive Organic Transformation de R. LAROCK Wiley VCH Ed. en el capítulo Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives). Preferentemente, los métodos utilizados favorecen el paso al cloruro de ácido (mediante utilización de cloruro de tionilo o de oxalilo, o de 1-cloro-n,n-2-trimetil-1-propanoamina) o mediante la formación de anhídrido mixto (con la ayuda de cloroformiato de alquilo) o la utilización de carbodiimidas o de dietilcianofosfato (Phosphorus in organic synthesis-XI, Amino acids and peptides-XXI, Reaction of diethyl phosphorocyanidate with carboxylic acids. A new synthesis of carboxylic esters and amides, Tetrahedron, 32, 1976, 2211-2217).\*

25 Los disolventes utilizados pueden ser polares o apolares, próticos o apróticos (por ejemplo tolueno, diclorometano, THF, DMF, acetonitrilo, agua, metanol, isopropanol).

Todas estas reacciones pueden efectuarse a temperaturas comprendidas entre  $-20$  y  $100^\circ\text{C}$ .

La obtención de los productos de oxidación de los átomos de azufre de los ditiolanos de fórmula (I) (n es diferente de cero) puede efectuarse según el esquema de reacción siguiente:



con la ayuda de oxidantes tales como el oxígeno, el agua oxigenada, el DMSO, el periodato de sodio, los perácidos orgánicos, los persulfatos inorgánicos, los permanganatos inorgánicos en presencia o no de catalizador (por ejemplo Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tricloro oxo bis trifenilfosfina renio). Las diferentes etapas de oxidación están en función de la estequiometría de los oxidantes utilizados. Los disolventes utilizables pueden ser el agua, la acetona, el diclorometano, el metanol.

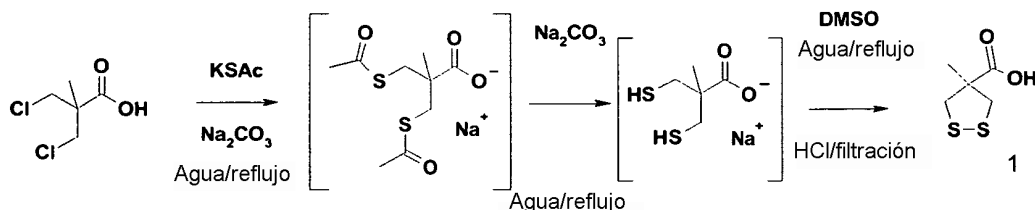
Estas oxidaciones se han descrito en los documentos siguientes:

- Oxydation of 1,2- Ditiolanos, Bernt Lindberg, Göran Bergson, Arkiv För Kemi, 1965, 23 (31), 319- 333.

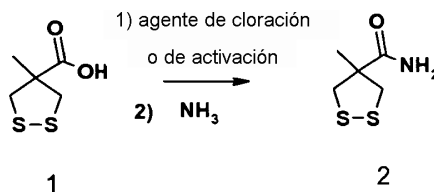
- Selective oxydation of sulfides to sulfoxides and sulfones at room temperature using H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and a Mo(VI) salt as catalyst, Kandasamy Jeyakumar, Dillip Kumar Chand, Tetrahedrons Letters 47(2006), 4573-4576

- Rhenium-Catalyzed Oxidation of Thiols and Disulfides with Sulfoxides, Jeffrey B.Arterburn, Marc C.Perry, Sherry L. Nelson, Benjamin R. Dible, Mylena S. Holguin, J. Am. Soc., 119, 9309-9310, 1997.

Ventajosamente, el compuesto 1 se puede obtener siguiendo la vía descrita a continuación a partir del ácido dicloropiválico siguiendo un procedimiento en un bote, finalizado por una precipitación.



Ventajosamente, el compuesto 2 se puede obtener a partir del compuesto 1, preferiblemente con la ayuda de cloroformiato de isobutilo o de cloruro de oxalilo.



Los compuestos según la invención encuentran una aplicación muy particular en el campo cosmético o farmacéutico, en particular dermatológico.

Pueden estar presentes, solos o en mezcla, en las composiciones cosméticas o farmacéuticas, en una cantidad que puede estar comprendida entre el 0,01 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 5% en peso, en particular del 0,5 al 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición comprende además un medio fisiológicamente aceptable, que será preferiblemente un medio cosmético o farmacéutico, en particular dermatológicamente aceptable, es decir sin olor, color o aspecto desagradable, y que no genera picores, tirantez o enrojecimiento inaceptables para el usuario. En particular la composición está adaptada para una aplicación tópica sobre la piel.

Por medio fisiológicamente aceptable, se comprende un medio compatible con las materias queratínicas de seres humanos, como la piel del cuerpo o de la cara, los labios, las mucosas, las pestañas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

La composición según la invención puede entonces comprender todos los adyuvantes habitualmente utilizados en el campo de aplicación considerado.

Se puede citar en particular el agua; los disolventes orgánicos, en particular los alcoholes de C1-C6 y los ésteres de ácido carboxílico de C2-C10; los aceites carbonados y/o siliconados, de origen mineral, animal y/o vegetal; las ceras, los pigmentos, las cargas, los colorantes, los tensioactivos, los emulsionantes, los coemulsionantes; los activos cosméticos o dermatológicos, los filtros UV, los polímeros, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los espesantes, los conservantes, los perfumes, los bactericidas, las ceramidas, los absorbedores de olor, los antioxidantes.

Estos adyuvantes eventuales pueden estar presentes en la composición a razón del 0,001 al 80% en peso, en particular 0,1 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa o en la fase acuosa de la composición, o en unas vesículas lipídicas. En cualquier caso, estos adyuvantes, así como sus proporciones, se seleccionarán por el experto en la materia de tal manera que las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

Como activos, será ventajoso introducir en la composición utilizada según la invención al menos un compuesto seleccionado entre: los agentes descamantes; los agentes calmantes, los agentes fotoprotectores orgánicos o inorgánicos, los agentes hidratantes; los agentes despigmentantes o propigmentantes; los agente anti-glicación; los inhibidores de NO-sintasa; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o unos queratinocitos, o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; los agentes miorelajantes y/o los agentes dermo-decontracturantes; los agentes tensores; los agentes antipolución y/o anti-radicalario; los agentes que actúan sobre la microcirculación; los agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y sus mezclas.

Unos ejemplos de tales compuestos adicionales son: el retinol y sus derivados tales como el palmitato de retinilo; el ácido ascórbico y sus derivados, tales como el ascorbilfosfato de magnesio y el glucósido de ascorbilo; el tocoferol y sus derivados tales como el acetato de tocoferilo; el ácido nicotínico y sus precursores, tales como la nicotinamida; la ubiquinona; el glutatión y sus precursores, tales como el ácido L-2-oxotiazolidin-4-carboxílico; los extractos de plantas y en particular las proteínas vegetales y sus hidrolizados, así como las fitohormonas; los extractos marinos tales como los extractos de algas; los extractos bacterianos; las sapogeninas tales como la diosgenina y los extractos de Wild Yam que lo contienen; las ceramidas; los hidroxiácidos tales como el ácido salicílico y el ácido n-octanoil-5-salicílico; el resveratrol; los oligopéptidos y pseudodipéptidos y sus derivados acilados; las sales de manganeso y de magnesio, en particular los gluconatos; y sus mezclas.

Por agente descamante, se entiende cualquier compuesto capaz de actuar:

- o bien directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, tal como los  $\beta$ -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (de los cuales el ácido n-octanoil-5-salicílico, los  $\alpha$ -hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea; el ácido gentísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora japonica*; el resveratrol;

- o bien sobre las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de las corneodesmosomas, las glicosidasas, la enzima quimotriptica del estrato córneo (SCCE), incluso otras proteasas (tripsina, quimotripsina-like). Se pueden citar los agentes quelantes de las sales minerales; el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido (N-2-hidroxiethylpiperazin-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico (procisteína); los derivados de ácidos alfa aminados de tipo glicina (tales como los descritos en el documento EP-0 852 949, así como el metil-glicina-diacetato de sodio comercializado por BASF bajo la denominación comercial de TRILON M); la miel; los derivados de azúcar tales como la O-octanoil-6-D-maltosa y la N-acetil-glucosamina.

Los agentes descamantes están generalmente presentes en la composición según la invención en proporciones que van del 0,01 al 15% en peso, preferentemente que van del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Como agentes calmantes utilizables en la composición según la invención, se pueden citar: los triterpenos pentacíclicos y los extractos de plantas (por ejemplo: *Glycyrrhiza glabra*) que los contiene como el ácido  $\beta$ -glicirretínico y sus sales y/o sus derivados (el ácido glicirretínico monoglucurónido, el estearilglicirretinato, el ácido 3-estearoiloxi-glicirretínico), el ácido ursólico y sus sales, el ácido oleanólico y sus sales, el ácido betulónico y sus sales, un extracto de *Paeonia suffruticosa* y/o *lactiflora*, las sales del ácido salicílico y en particular el salicilato de zinc, los ficosacáridos de la compañía Codif, un extracto de *Laminaria saccharina*, el aceite de Canola, el bisabolol y los extractos de manzanilla, la alantoína, el Sépivital EPC (diesterfosfórico de vitamina E y C) de Seppic, los aceites insaturados en omega 3 tales como los aceites de rosa mosqueta, de grosella negra, de echio, de pescado, unos extractos de plancton, la capriloilglicina, el Seppicalm VG (palmitoilprolina de sodio y *Nymphaea alba*) de Seppic, un extracto de *Pygeum*, un extracto de *Boswellia serrata*, un extracto de *Centipeda cunnighami*, un extracto de *Helianthus annuus*, un extracto de *Linum usitatissimum*, los tocotrienoles, los extractos de Cola nitida, el piperonal,

un extracto de clavo, un extracto de *Epilobium angustifolium*, el aloe vera, un extracto de *Bacopa moniera*, los fitoesteroides, la cortisona, la hidrocortisona, la indometacina y la betametasona.

Los agentes calmantes están generalmente presentes en la composición según la invención en proporciones que van del 0,01 al 15% en peso, preferentemente que van del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Los agentes fotoprotectores orgánicos se seleccionan en particular entre los antranilatos; los derivados cinámicos; los derivados de dibenzilmetano; los derivados salicílicos, los derivados del alcanfor; los derivados de triazina tales como los descritos en las solicitudes de patente US 4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243, EP944624, los derivados de benzofenona; los derivados de  $\beta,\beta$ -difencilacrilato; los derivados de benzotriazol; los derivados de benzalmalonato; los derivados de bencimidazol; las imidazolininas; los derivados bis-benzoazolilo tales como los descritos en las patentes EP669323 y US 2,463,264; los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); los derivados de metilen-bis-(hidroxifenilbenzotriazol) tales como se describen en las solicitudes US5,237,071, US5,166,355, GB2303549, DE 19726184 y EP893119; y los polímeros filtros y siliconas filtros tales como los descritos en particular en la solicitud WO-93/04665; los dímeros derivados de  $\alpha$ -alquilestireno tales como los descritos en la solicitud de patente DE19855649.

Los agentes fotoprotectores inorgánicos se seleccionan entre unos pigmentos o también unos nanopigmentos (tamaño medio de las partículas primarias: generalmente entre 5 nm y 100 nm, preferentemente entre 10 nm y 50 nm) de óxidos metálicos recubiertos o no como, por ejemplo, unos nanopigmentos de óxido de titanio (amorfo o cristalizado en forma de rutilo y/o anatasa), de hierro, de zinc, de circonio o de cerio, que son todos unos agentes fotoprotectores UV bien conocidos en sí. Unos agentes de recubrimiento clásicos son, por otra parte, la alúmina y/o el estearato de aluminio. Tales nanopigmentos de óxidos metálicos, recubiertos o no recubiertos, son en particular descritos en las solicitudes de patente EP518772 y EP518773.

Los agentes fotoprotectores están generalmente presentes en la composición según la invención en unas proporciones que van del 0,1 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición, y preferentemente que van del 0,2 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición.

Esta composición puede presentarse en cualquier forma galénica normalmente utilizada en el campo cosmético o farmacéutico, y en particular en forma de una disolución acuosa o hidroalcohólica, eventualmente gelificada, de una dispersión de tipo loción eventualmente bifásica, de una emulsión aceite en agua o agua en aceite o múltiple (E/H/E o H/E/H por ejemplo), de un gel acuoso, de una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o mejor unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico; de gel acuoso u oleoso. Estas composiciones se preparan según los métodos habituales. Se prefiere utilizar según esta invención una composición en forma de una emulsión, en particular de aceite en agua.

La composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de un gel, de una espuma. Puede eventualmente ser aplicada en forma de aerosol. Puede asimismo presentarse en forma sólida, en particular en forma de barra.

Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80% en peso, preferentemente del 8 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes en una proporción que va del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

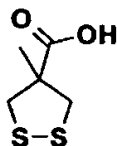
La composición utilizada según la invención puede constituir una composición de cuidado de la piel, y en particular una crema de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado facial, para las manos, los pies, los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base de maquillaje, cremas antisolares); una base de maquillaje fluida, una leche desmaquillante, una leche corporal de protección o de tratamiento, una leche antisolar; una loción, gel o espuma para el cuidado de la piel, como una loción de limpieza.

La invención se ilustra más en detalle mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

#### Ejemplos de síntesis:

Ejemplo 1: síntesis del ácido 4-metil-1,2-ditolano-4-carboxílico (compuesto 1)



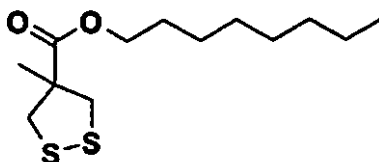


5 Se colocan 8g de ácido dicloropiválico en un matraz de tres bocas de 250 ml que tiene un refrigerante y un embudo de adición. El ácido se disuelve en 80 ml de agua, añadiendo lentamente 4,6 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añade gota a gota una disolución de 10,7 g de tioacetato de potasio, el medio de reacción se lleva a reflujo. Se añaden 14,9 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el medio se calienta de nuevo a reflujo. Después de la desaparición del producto de partida, se añaden 7,3 ml de DMSO antes de calentar a reflujo. El ditiolano se obtiene tras la acidificación por precipitación y secado del sólido al vacío. Se obtiene un sólido amarillo pálido.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 3, 69 (d, 2H), 2, 95 (d, 2H), 1, 53 (s, 3H),

ESI-: [ (M, H)- ] = 163 m/z

10 Ejemplo 2: Síntesis del 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de octilo (compuesto 9)



15 En un matraz de tres bocas de 100 ml, se carga bajo argón 1 g de ácido (24) y después 0, 8 ml de la 1-cloro-N,N-2-trimetil-propenilamina (27) con la ayuda de una jeringa en 20 ml de diclorometano, la mezcla se agita durante 1h y después se introduce gota a gota mediante un embudo de adición en un medio de reacción a -5°C que contiene 1,28 ml de trietilamina, 0,96 ml de octanol y 20 ml de diclorometano. Se deja agitar. El medio de reacción se lava después con agua (3 X 30 ml). La fase acuosa se extrae con 3 X 10ml de AcOEt. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con 30 ml de disolución acuosa saturada de NaCl y después se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío (500 mbares, T = 40°C) en el rotavapor. El producto bruto obtenido es un aceite amarillo (m = 1,25g). La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (mSiO<sub>2</sub> = 40 g - eluyente por gradiente Heptano/AcOEt: 100/0 y después 98/2.)

20

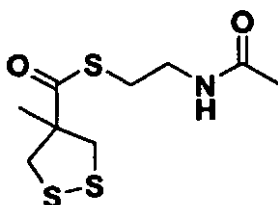
Después de la concentración de las fracciones en el rotavapor (P = 100 mbares, T = 40°C), se obtiene 1,08 g de aceite amarillo. Rendimiento = 66%; R<sub>f</sub> (éster) = 0, 16 (Eluyente: Ciclohexano);

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 4,08 (t, 2H), 3,57 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (m, 10H), 0,86 (t, 3H)

25 MS m/z (M<sup>+</sup>, 277; M+23, 299).

Se realizaron las manipulaciones siguientes en las mismas condiciones anteriormente descritas, sólo varía el nucleófilo.

Ejemplo 3: Síntesis del S-[2-(acetilamino)etil] 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato (Compuesto 13)



30 Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo utilizado es la N-acetilcisteamina (0, 64ml).

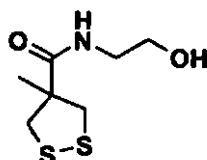
La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (mSiO<sub>2</sub> = 40g - Eluyente por gradiente lineal DCM/ MeOH: 100/0 y después 98/2.)

Después de la concentración de las fracciones en el rotavapor (P = 200 mbares, T = 40°C), se obtienen 0,32 g de una mezcla que comprende el compuesto esperado y de N,N-dimetil-propionamida. Después de la evaporación al vacío, se obtiene el compuesto final esperado que se presenta en forma de un líquido amarillo espeso.

5 Rendimiento = 10%; Rf (esperado) = 0,3; Eluyente: DCM/MeOH: 95/5; RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 8,03 (t, NH), 3,57 (d, 2H), 3,18 (d, t 2H), 3,10 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,43 (s, 3H);

MS m/z (M+, 266; M+23, 288).

Ejemplo 4: Síntesis de la N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 14)



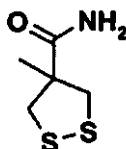
10 Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo utilizado es la etanolamina (0,36 ml). Después de la filtración del medio de reacción, se obtiene un producto bruto, un aceite amarillo (m = 1,850 g)

La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (Eluyente por gradiente lineal DCM/MeOH: 100/0 y después 98/2).

Después de la concentración de las fracciones en el rotavapor (P = 500 mbares, T = 40°C), se obtienen 800 mg de un aceite amarillo (compuesto puro) R = 65%

15 Rf (esperado) = 0,43; Eluyente: DCM/MeOH: 9/1; RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,80 (t, NH), 4,64 (t, OH), 3,53 (d, 2H), 3,40 (d.t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,99 (d, 2H), 1,34 (s, 3H); MS m/z (M+, 208; M+23, 230).

Ejemplo 5: Síntesis de la 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 2)



20 Método (ej5-a) idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo utilizado es el amoníaco en isopropanol (9,5ml). Después de la filtración del medio de reacción, se obtiene un producto bruto, un aceite amarillo (m = 1,853 g).

La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (Eluyente: DCM).

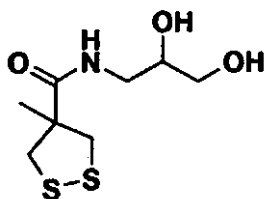
Después de la concentración de las fracciones en el rotavapor (P = 600 mbares, T = 40°C), se obtienen 500 mg de compuesto esperado puro, sólido amarillo. Rendimiento = 52%.

25 Alternativamente, método (ej5-b), a una disolución de 1 g de compuesto 1 en el THF con 1,2 equivalente de trietilamina, se añaden a 0°C con 1,2 equivalente de clorofornato de isobutilo. Después de 2 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se añade al amoníaco en disolución enfriada, es decir en agua al 28%, es decir 2N en isopropanol. El medio se agita a temperatura ambiente el tiempo necesario antes de la concentración al vacío. El producto en bruto se recoge entonces en el tolueno para conducir por precipitación al compuesto 2. Rendimiento = 60%

30 Rf (esperado) = 0,45; Eluyente: DCM/MeOH: 95/5; RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,38 (s, NH), 7,13 (s, NH), 3,53 (d, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,34 (s, 3H); ESI-: [(M, H)-] = 162 m/z; ESI+: [(M, Na)+] = 186 m/z; ESI+: [(M, H)+] = 164 m/z;

ESI+: [(M, Na, MeOH) +] = 218 m/z

Ejemplo 6: Síntesis de la N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 15)



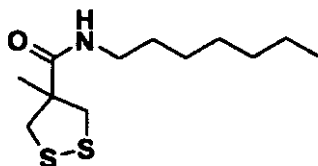
Método idéntico al ejemplo 2: la cantidad de ácido de partida empleada es de 0,25 g y el nucleófilo utilizado es la dimetildioxalanometanamina (0,2 ml).

Se obtienen 110mg de compuesto esperado puro, un aceite amarillo. Rendimiento = 26%

5 Rf (esperado)= 0,51; Eluyente: DCM/MeOH: 95/5; RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,77 (t, 1H:NH), 3,55 (d.d 4H, H3: diaestereoisómeros), 3,5 (m, 4H: H7 diaestereoisómeros), 3,20 (m, 2H: H8: diaestereoisómeros), 3,05 (d.d, 2H:H9 y H9'), 2,99 (d.d, 4H, H5), 1,35 (s, 12H, H10+H11: diaestereoisómeros), 0,9 (d, 3H, H6); MS m/z (M+23, 300).

10 Se emplean 70 mg del producto puro protegido en forma de acetoniado y aproximadamente 5 g de resina Dowex en una disolución de 3 ml de agua y 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a TA durante 20h, y después a 40°C durante 40h. El medio de reacción con resina se filtra al vacío y se lava con 3\*10 ml de agua y después 2X10ml de EtOH. El filtrado se concentra después en el rotavapor (P = 200 mbares, T = 40°C), se obtienen 30 mg de aceite amarillo que presenta 2 diaestereoisómeros. Rf (esperado)= 0,24; Eluyente: DCM/MeOH: 9/1; RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,80 (t, 1H: NH), 4,73 (d, OH), 4,50 (t, OH), 3,55 (d. 4H), 3,4 (m. 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,99 (d, 4H), 1,35 (s, 3H); MS m/z (M+, 208; M+23, 230).

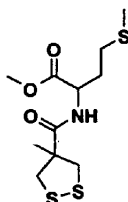
15 Ejemplo 7: Síntesis de la N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 10)



Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo es 0,22 ml de n-heptilamina. El producto bruto obtenido es un aceite amarillento (m = 0,27 g).

20 La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna de sílice (mSiO<sub>2</sub> = 12 g - Eluyente DCM/MeOH: 99/1). Después de la concentración de las fracciones en el rotavapor (P = 500 mbares, T = 40°C), se obtiene 0,21 g de un aceite amarillo (compuesto 10 puro). Rendimiento = 54%. Rf (esperado) = 0,5; Eluyente: DCM/MeOH: 99/1; RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,78 (t, NH), 3,53 (d. 2H), 3,1 (d.t, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,41 (t.t. 2H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (t, 3H); MS m/z (M+, 262; M+23,284).

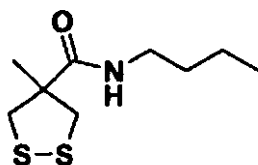
25 Ejemplo 8: Síntesis del 2-[[4-(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo (Compuesto 12)



Método idéntico al ejemplo 2: el nucleófilo es la L-metionino metiléster. Se obtienen 140 mg de un aceite amarillo (Rendimiento 7%).

30 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 8,13 (d, NH), 4,4 (m. 1H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (s, 3H); MS m/z (M+, 310; M+23,332)

Ejemplo 9: Síntesis de la N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 11)

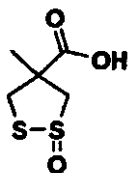


5 A 1 g de ácido 1,2-ditiolano-4-metil-4-carboxílico en 20 ml de THF anhidro se añaden 1,1 de equivalentes de trietilamina y 1 equivalente de dietilcianofosfato a 0°C. Se añaden 1,1 equivalentes de n-butilamina a 0°C y el medio se agita durante 1 hora con un retorno a la temperatura ambiente. Después de la evaporación y del tratamiento acuoso por extracción, el producto en bruto de reacción reconcentrado se purifica sobre columna de sílice (eluyente diclorometano). Después de la evaporación de las fracciones de interés, se obtiene un aceite amarillo.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,79 (t, NH), 3,53 (d, 2H), 3,1 (d.t, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,41 (t.t, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (t, 3H); MS m/z (M+, 262; M+23,284)

10 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,79 (t, NH), 3,54 (d, 2H), 3,08 (d.t, 2H), 2,98 (d, 2H), 1,40 (q 2H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ESI+: [(M, Na)+] = 242 m/z

Ejemplo 10: Síntesis del 1-óxido del ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (Compuesto 23)



15 A 100mg de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 2 ml de acetona, se añade 1 equivalente de agua oxigenada al 30%. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la concentración al vacío, se obtiene cuantitativamente el tiosulfato en forma de un sólido blanco, mezcla de 2 diaestereoisómeros en proporción 70/30.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm

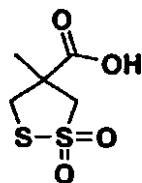
Diastereoisómero mayoritario: 4,38 (d, 1H), 3,78 (q, 2H), 3,11 (d, 1H), 1,57 (s, 3H)

Diastereoisómero minoritario: 4,36 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 1,51 (s, 3H)

RMN 13C (DMSO-d6):  $\delta$  ppm: 174,95; 174,63; 71,96; 70,85; 58,98; 56,73; 46,53; 45,03; 23,77; 21,96

20 ESI-: [(M, H)-] = 179 m/z

Ejemplo 11: Síntesis del 1,1-dióxido de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico (Compuesto 24)



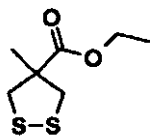
25 A 100 mg de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 2 ml de acetona, se añaden 2 equivalentes de agua oxigenada al 30% y 0,15 equivalentes de tungstato de sodio Na2WO4. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la filtración y de la concentración al vacío, el producto en bruto se purifica sobre columna de sílice para conducir al tiosulfonato en forma de un sólido blanco.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 4,14 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 1,51 (s, 3H);

RMN 13C (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 173,90; 65,86; 50,26; 44,58; 23,59

ESI-: [(M, H)-] = 195 m/z

30 Ejemplo 12: Síntesis del 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo (Compuesto 4)

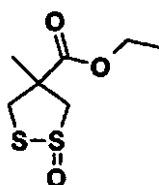


A 1 g de ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico en 20 ml de etanol se añade la resina sulfónica DOWEX 50 WX8 (vendida por Aldrich). La mezcla se lleva a reflujo durante 24 horas y después se filtra y se evapora para dar el éster etílico puro.

5 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 4,13 (q, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (t, 3H)

ESI+: [(2M, Na)+] = 407 m/z

Ejemplo 13: Síntesis del 1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo (Compuesto 25)



10 La oxidación del éster de etilo se efectúa de la misma manera que para el ácido. Se obtienen 175 mg de un aceite amarillo pálido.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm

Diastereoisómero mayoritario: 4,4 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,8 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,53 (t, 3H);

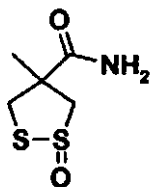
15 Diastereoisómero minoritario: 4,2 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 1,51 (s, 3H).

RMN 13C (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 174,95, 174,63, 71,96, 70,85, 58,98, 56,73, 46,53, 45,03, 23,77, 21,96;

ESI+: [(M, Na)+] = 231 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH)+] = 263 m/z; ESI+: [(2M, Na)+] = 439 m/z

ESI+: [(M, Na)+] = 231 m/z; ESI+: [(M, Na, MeOH)+] = 263 m/z; ESI+: [(2M, Na)+] = 439 m/z

Ejemplo 14: Síntesis del 1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 26)



20

A 100 mg de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida en 2 ml de acetona, se añade 1 equivalente de agua oxigenada al 30%. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la concentración al vacío y de la purificación sobre columna de sílice, se obtiene el tiosulfonato en forma de un sólido blanco, mezcla de 2 diastereoisómeros.

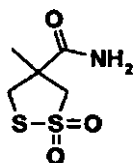
25 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm

Diastereoisómero mayoritario: 7,40 (dl, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,78 (sl, 2H), 3,04 (d, 1H), 1,49 (s, 3H);

Diastereoisómero minoritario: 7,32 (dl, 2H), 4,21 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 1,40 (s, 3H);

ESI-: [(M, H)-] = 178 m/z

Ejemplo 15: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 27)



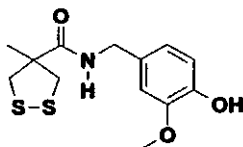
5

A 100 mg de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida en 2 ml de acetona, se añaden 2 equivalentes de agua oxigenada al 30% y 0,15 equivalentes de tungstato de sodio  $\text{Na}_2\text{WO}_4$ . El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la filtración y de la concentración al vacío, el producto en bruto se purifica sobre columna de sílice para conducir al tiosulfonato en forma de un sólido blanco.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 7,50 (dl, 2H), 4,21 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 1,49 (s, 3H);

ESI-: [(M, H)-] = 194 m/z

Ejemplo 16: Síntesis de la N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 16)



10

A 24,3 mmoles de ditiolano ácido, en disolución en 60 ml de diclorometano, enfriado a 0°C (con un baño de hielo) se añaden 24,3 mmoles de N-hidroxisuccinimida. El medio de reacción se agita durante 30 min a 0°C. Se añade una

15

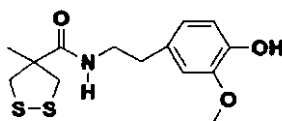
disolución de 24,3 mmoles de DCC en 50ml de diclorometano y después la mezcla se agita a 20°C durante 4 horas. El medio de reacción se filtra y se lava y después el filtrado se evapora en seco en el rotavapor a 40°C a vacío para conducir a la 1-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]oxilpirrolidin-2,5-diona. (m = 7 g, Rendimiento cuantitativo). A 1,58 mmoles de 1-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]oxilpirrolidin-2,5-diona, se añaden 10 ml de MetilTHF, 3,16 mmoles de clorhidrato de 4-(aminometil)-2-metoxifenol y 3,16 mmoles de trietilamina. Después de la agitación durante una noche, la mezcla se filtra, se aclara con MetilTHF y después se evapora. Una cromatografía ultrarrápida con un eluyente diclorometano/metanol 98/2 permite obtener el compuesto 16 en forma de un aceite amarillo (Rendimiento = 84%)

20

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 1,39 (s,3H); 3,03 (d,2H); 3,56 (d, 2H), 3,63 (s, 3H, OCH3), 4,21 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H,Ar), 6,69 (d,1H, Ar), 6,80 (d, 1H, Ar), 8,31 (t, 1H, NH), 8,79 (s,1H, OH)

ESI+: [(M, H)+] = 300 m/z

Ejemplo 17: Síntesis de la N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 17)



25

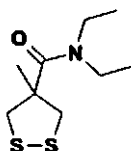
Mismo método que para el compuesto 16 con el clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-2-metoxifenol. Se obtienen 320 mg de un sólido amarillo (Rendimiento = 64%).

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 1,31 (s, 3H); 2,63 (t, 2H), 2,97 (d, 2H); 3,24 (m, 2H, NCH2) 3,53 (d, 2H), 3,75 (s, 3H, OCH3), 6,57 (dd, 1H, Ar), 6,67 (d, 1H, Ar), 6,74 (d, 1H, Ar), 8,86 (t, 1H, NH), 8,67 (s, 1H, OH)

ESI+: [(M, H)+] = 314 m/z

30

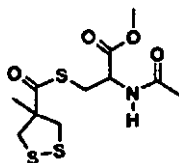
Ejemplo 18: Síntesis de la N,N-dietyl-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (Compuesto 18)



A 2,26 mmoles de compuesto 1 se añaden 5 ml de diclorometano anhidro, 0,1 ml de DMF anhidro. La mezcla se enfría hasta 0°C antes de la adición de 2,7 mmoles de cloruro de oxalilo. La mezcla se agita a 20°C antes de ser añadida a 0°C a una mezcla de 2,26 mmoles de dietilamina, 5 ml de diclorometano anhidro, 6,8 mmoles de diisopropilamina. El medio de reacción se agita durante 3 h a 20°C. Cuando la reacción está terminada, el medio se diluye en 50 ml de diclorometano, y después se lava con 2x30 ml de agua, 1x50 ml de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora en seco en un rotavapor. Después de la cromatografía ultrarrápida (eluyente heptano/AcOEt) se aísla el compuesto 18 en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 48%)

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,36 (s, 3H); 3,15 (d, 2H); 3,50 (d, 2H), 3,3 (m, 2x2H), 1,07 (m, 2x3H), ESI+: [(M, H)+] = 220 m/z

Ejemplo 19: Síntesis del 2-(acetilamino)-3-[[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]sulfanil]propanoato de metilo (Compuesto 19)

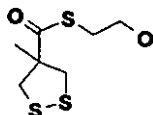


Mismo método que en el ejemplo 18 con la N-acetilcisteína metil éster. Se obtienen 90 mg de un aceite amarillo (Rendimiento 12%).

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,42 (s, 3H); 1,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,15 (d, 2H); 3,56 (d, 2H), 3,38-3,12 (dd, 2H), 3,65 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 8,42 (d, 1H, NH)

ESI+: [(M, H)+] = 324 m/z

Ejemplo 20: Síntesis del S-(2-hidroxietil) 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxiato (Compuesto 20)



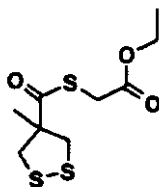
Mismo método que en el ejemplo 18 con el sulfaniletanol.

Se obtienen 130 mg de un aceite amarillo (Rendimiento 26%)

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,43 (s, 3H); 3,1 (d, 2H); 3,56 (d, 2H), 2,99 (t, 2H:CH<sub>2</sub>S), 3,48 (q, 2H:CH<sub>2</sub>OH)

ESI+: [(M, Na)+] = 247 m/z

Ejemplo 21: Síntesis del [[4-metil-1,2-ditiolan-4-il]carbonil]sulfanil]acetato de etilo (Compuesto 21)

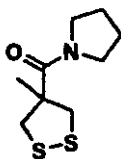


Mismo método que en el ejemplo 17 con el tioglicolato de etilo.

Se obtienen 30 mg de un aceite casi incoloro (Rendimiento 7%)

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,53 (s, 3H); 1,28 (t, 3H), 2,99 (d, 2H); 3,65 (d, 2H), 3,71 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4,20 (q, 2H).

Ejemplo 22: Síntesis de la [(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]pirrolidina (Compuesto 22)



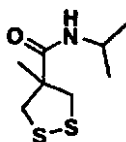
Mismo método que para el ejemplo 5-b con la pirrolidina.

Se obtienen 130 mg de un sólido amarillo (Rendimiento 38%).

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 1,36 (s,3H); 1,81 (m, 2x2H); 3,10 (d,2H); 3,30 (m, 2x2H); 3,58 (d, 2H),

5 ESI+: [(M, H)+] = 218 m/z

Ejemplo 23: Síntesis de la 4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditolano-4-carboxamida (Compuesto 28)



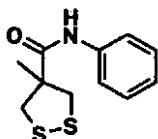
Mismo método que en el ejemplo 18 con la isopropilamina.

Se obtienen 250 mg de un sólido beige (Rendimiento 54%).

10 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 1,06 (d, 2x3H); 1,33 (s,3H, Hc); 2,99 (d,2H, Hb); 3,56 (d, 2H, Ha); 3,88(m, 1H),

ESI+: [(M, H)+] = 206 m/z

Ejemplo 24: Síntesis de la 4-metil-N-fenil-1,2-ditolano-4-carboxamida (Compuesto 29)



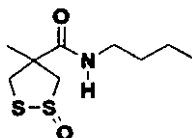
Mismo método que en el ejemplo 18 con la anilina.

15 Se obtienen 380 mg de un aceite amarillo (Rendimiento 70%).

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 1,51 (s, 3H, Hc); 2,99 (d,2H, Hb); 3,75 (d, 2H, Ha), 7,08 (t, 1H, Ar), 7,3 (t, 2H, Ar), 7,60 (d, 2H, Ar), 9,56 (s, 1H, NH)

ESI+: [(M, H)+] = 240 m/z

Ejemplo 25: Síntesis del 1-óxido de N-butil-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida (compuesto 41)



20

A 6 g de N-butil-4-metil-1,2-ditolano-4-carboxamida (ejemplo 9; compuesto 11) en 30 ml de etanol, 60 ml de acetona y 15 ml de ácido acético, se añaden 3 equivalentes de agua oxigenada. El medio de reacción se agita a 20°C durante una noche. Después de la concentración al vacío y de la purificación sobre columna de sílice (gradiente acetato de etilo/heptano 60/40 a 80/20), se obtiene el tiosulfinato en forma de un sólido blanco, mezcla de 2 diaesterisómeros.

25

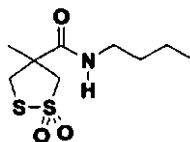
RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm



Diaestereoisómero mayoritario: 8 (t, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,07 (q, 2H), 1,49 (s, 3H)

ESI+: [(M, H)+] = 236 m/z

Ejemplo 26: Síntesis del 1-dióxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (compuesto 42)



5

A 10,35 g de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida (ejemplo 9; compuesto 11) en 400 ml de metanol, se añaden 58 g de Oxone® (Aldrich CAS: 10058-23-8). El medio de reacción se agita a 20°C durante una hora. Después de la filtración y de la concentración al vacío, el producto en bruto se purifica sobre columna de sílice (gradiente acetato de etilo/heptano 60/40 a 80/20) para dar 5 g del tiosulfonato en forma de un sólido blanco.

10 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  ppm 8 (t, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,10 (q, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,87 (t, 3H);

ESI+: [(M, H)+] = 252 m/z

Ejemplo 27: Puesta en evidencia de la actividad sobre la melanogénesis constitutiva

15 Un ensayo biológico ha puesto en evidencia la actividad despigmentante de los compuestos según la invención. El efecto modulador sobre la melanogénesis constitutiva de los compuestos se midió según el método descrito en la patente FR-A-2734825, así como en el artículo de Schmidt *et al.*, Anal. Bichem., 235 (2), 1996, p. 113-118. Este ensayo se realiza sobre cocultivo de queratinocitos y de melanocitos.

20 Para los compuestos ensayados, se ha determinado la actividad inhibidora sobre la síntesis de la melanina, estimando la relación de la incorporación de tiouracilo con la incorporación de leucina, relativos al 100% del control (el control corresponde al ensayo realizado sin compuesto a ensayar).

Los resultados están reunidos en la tabla siguiente:

	Citotoxicidad sobre cocultivo	Actividad máxima
Compuesto 2 (ejemplo 5)	100 $\mu$ M	-76%
Arbutina	No citotóxico	-44%
Ácido kójico	100 $\mu$ M	-30%

Los resultados obtenidos muestran que el compuesto 2 utilizado según la invención tiene una acción despigmentante más importante que la de la arbutina y del ácido kójico.

25 Ejemplo 28

Se prepara una crema blanqueante de cuidado facial de tipo emulsión aceite en agua, que comprende (% en peso):

compuesto 2 (ejemplo 5)	2%
estearato de glicerol	2%
polisorbato 60 (Tween 60 de ICI)	1%
ácido esteárico	1,4%
trietanolamina	0,7%
Carbómero	0,4%
Fracción líquida de la manteca de karité	12%
Perhidroescualeno	12%

## ES 2 439 265 T3

Antioxidante	cs
Perfume, conservante	cs
Agua	csp 100%

Se prepara una composición similar con el compuesto del ejemplo 9 (compuesto 11) o del ejemplo 14 (compuesto 26)

### Ejemplo 29

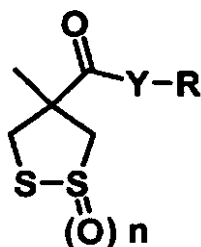
5 Se prepara un gel despigmentante para la piel que comprende (% en peso):

Compuesto 2 (ejemplo 5)	2%
hidroxipropilcelulosa (Klucel H de Hercules)	1%
antioxidante	cs
Perfume, conservantes	cs
Isopropanol	40%
Agua	csp 100%

Se prepara una composición similar con el compuesto del ejemplo 15 (compuesto 27).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento cosmético no terapéutico de despigmentación, de aclarado y/o de blanqueamiento de las materias queratínicas, que comprende la aplicación de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

Y designa O, NR<sub>1</sub> o S

10

R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R designa un átomo de hidrógeno; o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; o un grupo alquilo saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

15

R posee eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub>, en los que:

R<sub>2</sub> designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, o un grupo fenilo,

R<sub>3</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; un grupo fenilo; un grupo acetilo,

20

Cuando Y=NR<sub>1</sub>, R y R<sub>1</sub> pueden formar un ciclo seleccionado entre pirrolidina, pirrolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azequina;

n = 0 ó 1 ó 2,

así como sus sales, sus quelatos, sus solvatos y sus isómeros ópticos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que:

25

Y designa S, O, NR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

30

R designa un átomo de hidrógeno; o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>; o un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un grupo alquilo saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub> en los que:

R<sub>2</sub> designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>,

35

R<sub>3</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; un grupo fenilo; un grupo acetilo,

cuando Y=NR<sub>1</sub>, R y R<sub>1</sub> pueden formar un ciclo pirrolidina;

n = 0 ó 1 ó 2,

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que:

Y designa O ó NR<sub>1</sub>

5 R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

10 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> que posee un sustituyente fenilo eventualmente sustituido con uno o varios hidroxilos y/o con uno o varios radicales metoxi; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub> en los que:

R<sub>2</sub> designa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

R<sub>3</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

n = 0 ó 1 ó 2.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que:

15 Y designa NR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, OMe; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, NHAc, SR<sub>2</sub>, COOR<sub>2</sub>, con R<sub>2</sub> siendo un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n = 0 ó 1 ó 2,

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que:

Y designa NH;

25 R designa un átomo de hidrógeno; un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo fenilo; un grupo alquilo saturado lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con un fenilo sustituido o no con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, OMe; un grupo hidrocarbonado alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o varios grupos idénticos o no, seleccionados entre OH, NHAc, SR<sub>2</sub>, COOR<sub>2</sub>, siendo R<sub>2</sub> un hidrógeno o un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30 n = 0 ó 1 ó 2,

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los compuestos siguientes:

- ácido 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxílico

- 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

35 - 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de metilo

- 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de etilo

- 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de propilo

- 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de bencilo

- N-metil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

40 - ácido {[[(4-metil-1,2-ditiolan-4-il)carbonil]amino]acético

- 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxilato de octilo

- N-heptil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

- N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

- 2-[[[4-metil-1,2-ditiofan-4-il]carbonil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoato de metilo
  - S-[2-(acetilamino)etil]4-metil-1,2-ditiofan-4-carbotioato
  - N-(2-hidroxietil)-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 5 - N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N,N-dietil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 2-(acetilamino)-3-[[[4-metil-1,2-ditiofan-4-il]carbonil]sulfanil]propanoato de metilo
  - S-(2-hidroxietil)4-metil-1,2-ditiofan-4-carbotioato
  - 10 - [[(4-metil-1,2-ditiofan-4-il)carbonil]sulfanil]acetato de etilo
  - [(4-metil-1,2-ditiofan-4-il)carbonil]pirrolidina
  - Ácido 4-metil-1,2-ditiofan-1-óxido-4-carboxílico
  - Ácido 4-metil-1,2-ditiofan-1,1-dióxido-4-carboxílico
  - 4-metil-1,2-ditiofan-1-óxido-4-carboxilato de etilo
  - 15 - 1-óxido de 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 4-metil-N-(1-metiletil)-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 4-metil-N-fenil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 20 - N-propil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-pentil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-hexil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-octil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-propil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 25 - 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxilato de butilo
  - 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxilato de isopropilo
  - 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxilato de pentilo
  - 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxilato de hexilo
  - 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxilato de heptilo
  - 30 - 1-óxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 1-dióxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los compuestos siguientes:
- 4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - 35 - N-heptil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - N-butil-4-metil-1,2-ditiofan-4-carboxamida
  - ácido 4-metil-1,2-ditiofan-1-óxido-4-carboxílico

- ácido 4-metil-1,2-ditiolano-1,1-dióxido-4-carboxílico
- 1-óxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
- 1,1-dióxido de 4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida
- 1-óxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

5 - 1-dióxido de N-butil-4-metil-1,2-ditiolano-4-carboxamida

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) está presente, solo o en mezcla, en la composición, en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 5% en peso, en particular entre el 0,5 y el 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

10 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición comprende al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por: el agua; los disolventes orgánicos, en particular los alcoholes de C1-C6 y los ésteres de ácido carboxílico de C2-C10; los aceites carbonados y/o siliconados, de origen mineral, animal y/o vegetal; las ceras, los pigmentos, las cargas, los colorantes, los tensioactivos, los emulsionantes, los coemulsionantes; los activos cosméticos o dermatológicos, los polímeros, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los espesantes, los conservantes, los perfumes, los bactericidas, las ceramidas, los absorbedores de olor, los antioxidantes.

15 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición comprende al menos un activo seleccionado entre: los agentes descamantes; los agentes calmantes, los agentes hidratantes; los agentes despigmentantes o propigmentantes; los agente anti-glicación; los inhibidores de NO-sintasa; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o unos queratinocitos, o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; los agentes mio relajantes y/o los agentes dermo-decontracturantes; los agentes tensores; los agentes antipolución y/o anti-radicalario; los agentes que actúan sobre la microcirculación; los agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y sus mezclas.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

25 12. Utilización cosmética no terapéutica de un compuesto de fórmula (I) tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como agente blanqueante, aclarante y/o despigmentante de las materias queratínicas.