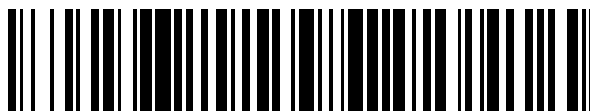


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 865**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 209/08** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 5/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10785443 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2509977**

54 Título: **Nuevos 4-aminoindoles catiónicos, composición de teñido que comprende un 4-aminoindol catiónico, procedimiento para su preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**07.12.2009 FR 0958717**  
**17.12.2009 US 287385 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.05.2014**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**  
**14, rue Royale**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**FADLI, AZIZ**

74 Agente/Representante:

**BERCIAL ARIAS, Cristina**

**ES 2 458 865 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

Nuevos 4-aminoindoles catiónicos, composición de teñido que comprende un 4-aminoindol catiónico, procedimiento para su preparación y usos de los mismos

5

La presente invención se refiere a nuevos 4-aminoindoles catiónicos, a su uso para el teñido de fibras queratínicas, en particular de las fibras queratínicas humanas tales como los cabellos, a composiciones de teñido que comprenden tales 4-aminoindoles catiónicos, y a procedimientos y dispositivos que utilizan estos 4-aminoindoles catiónicos.

10

Es conocida la práctica del teñido de fibras queratínicas, y en particular de los cabellos humanos, con composiciones de teñido que contienen precursores de un colorante de oxidación, que generalmente se conocen como bases de oxidación, tales como orto o parafenilendiaminas, orto o paraaminofenoles y compuestos heterocíclicos. Estas bases de oxidación son compuestos incoloros o débilmente coloreados que, asociados a productos oxidantes, pueden dar

15

origen, mediante un proceso de condensación oxidativa, a compuestos coloreados.

Se sabe igualmente que se pueden modificar las tonalidades obtenidas con estas bases de oxidación asociándolas con copulantes o modificadores de la coloración, eligiéndose estos últimos en especial entre los metadiaminobencenos aromáticos, los metaaminofenoles, los metadifenoles y ciertos compuestos heterocíclicos

20

tales como los compuestos indólicos.

La variedad de compuestos utilizados como bases de oxidación y copulantes permite la obtención de una rica gama de colores.

25

La coloración «permanente» obtenida gracias a estos colorantes de oxidación debe, por otra parte, satisfacer un cierto número de exigencias. Así, debe carecer de inconvenientes en el plano toxicológico, debe permitir obtener tonalidades de la intensidad deseada, presentar una buena resistencia frente a los agentes externos, tales como la luz, la intemperie, el lavado, la ondulación permanente, la transpiración y los roces.

30

Asimismo, los colorantes deben permitir cubrir los cabellos blancos y deben ser lo menos selectivos posible, es decir, deben producir diferencias de coloración lo más reducidas posibles a lo largo de la misma longitud de una fibra queratínica, que en general está distintamente sensibilizada (es decir, estropeada) entre su punta y su raíz.

35

El solicitante ha descubierto, de forma sorprendente y ventajosa, una nueva familia de copulantes heterocíclicos formados a partir 4-aminoindoles catiónicos. Estos copulantes pueden producir nuevas composiciones para el teñido de fibras queratínicas, que son capaces de dar lugar a potentes coloraciones cromáticas en tonalidades variadas.

40

Asimismo, estas composiciones son poco selectivas y rápidas: muestran buena resistencia a las diversas agresiones a las que pueden verse sometidas las fibras.

40

Por otra parte, estos copulantes heterocíclicos muestran una buena solubilidad, lo que permite la absorción satisfactoria del color.

45

Un primer objeto de la invención se refiere a una familia de 4-aminoindoles catiónicos y a los procedimientos para la síntesis de los mismos.

50

Un objeto de la invención es también una composición que contenga al menos un 4-aminoindol catiónico, los procedimientos de teñido que utilizan esta composición, los usos de dicha composición de acuerdo con la presente invención para el teñido de fibras queratínicas, en particular de las fibras queratínicas humanas tales como los

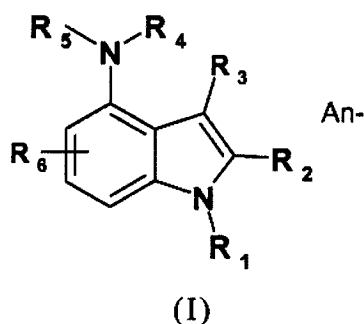
50

cabellos, y en particular los dispositivos de varios compartimentos o «kits» de teñido.

Otras características, aspectos, objetos y ventajas de la presente invención surgirán aún más claramente con la lectura de la descripción y los ejemplos que siguen.

55

La presente invención se refiere a un 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I), sus sales de adición con un ácido y los solvatos de los mismos:



en la cual:

- 5  $R_1$  es un radical alquilo  $C_2-C_{20}$  saturado lineal o ramificado, que está sustituido o interrumpido con un radical catiónico,

estando  $R_1$  también opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno y/o con uno o más grupos  $NR_7$ ;

- 10  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado, un radical bencilo o un radical acetilo;

$R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$ , independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno, halógenos elegidos entre flúor, cloro y bromo, y radicales alquilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado, carboxilo (-COOH) o alcoxicarbonilo ( $C_1-C_4$ );

- 15  $R_4$  y  $R_5$ , independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno y radicales alquilo  $C_1-C_4$ ;

An- representa un anión o una mezcla de aniones.

- En el contexto de la invención, el término «radical catiónico» presente en el compuesto de fórmula (I) se refiere a cualquier radical lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende un amonio cuaternario en el radical o radical sustituyente, siendo este amonio cuaternario del tipo  $-N^+RaRb-$  o  $-N^+RaRbRc$ , siendo Ra, Rb y Rc, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un hidroxilo. Ra y Rb pueden formar conjuntamente un heterociclo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, siendo entonces Rc, cuando está presente, un radical alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con un hidroxilo.

- 25 Cuando el radical catiónico presente en el compuesto de fórmula (I) comprende un amonio cuaternario del tipo  $-N^+RaRbRc$ , y cuando Ra y Rb forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo insaturado tal como un piridinio, entonces el amonio cuaternario no lleva un grupo Rc.

- 30 Entre los ejemplos de amonios cuaternarios del tipo  $-N^+RaRbRc$  que se pueden citar trimetilamonio, trietilamonio, dimetiletilamonio, dietilmetilamonio, diisopropilmetilamonio, dietilpropilamonio, hidroxietildietilamonio, di- $\beta$ -hidroxietilmetilamonio, tri- $\beta$ -hidroxietilamonio, N-metilpiperidinio, N-metilpirrolidinio, N-metilmorfolinio, N-metilimidazolio, 1-metilpiperazin-1-ilo, piridinio, pirimidinio, tiazolio, benzimidazolio, benzotiazolio, oxazolio, benzotriazolío, pirazolío, triazolío y benzoxazolío.

- 35 Como ejemplos de radicales cíclicos aparte del formado por  $-N^+RaRbRc$  tal y como se definió anteriormente, se pueden citar pirrolidina, morfolina y piperidina.

- A los efectos de la presente solicitud de patente, el término «heterociclo catiónico» se refiere a un heterociclo de 5 a 8 miembros, siendo al menos uno de los miembros del anillo del mismo un amonio cuaternario. Entre los ejemplos de radicales heterocíclicos catiónicos que se pueden citar se incluyen los radicales imidazolio, piridinio, piperazinio, piperidinio, pirrolidinio, morfolinio, pirimidinio, tiazolio, bencimidazolio, benzotiazolio, oxazolio, benzotriazolío, pirazolío, triazolío y benzoxazolío.

- 45 Preferentemente,  $R_1$  es un alquilo  $C_2-C_{20}$  saturado lineal o ramificado, sustituido o interrumpido con un radical catiónico tal como se definió anteriormente, no interrumpido o interrumpido con uno o más átomos de oxígeno y/o con uno o más grupos  $NR_7$ . Preferentemente,  $R_7$  es un átomo de hidrógeno.

- Incluso más preferentemente,  $R_1$  es un alquilo  $C_2-C_{10}$  saturado lineal o ramificado, sustituido o interrumpido con un radical catiónico tal como se definió anteriormente, no interrumpido o interrumpido con uno o más átomos de oxígeno y/o con uno o más grupos NH.

- Preferentemente, los radicales catiónicos se eligen entre los radicales trimetilamonio, trietilamonio, dimetiletilamonio, dietilmetilamonio, diisopropilmetilamonio, dietilpropilamonio, hidroxietildietilamonio, di- $\beta$ -hidroxietilmetilamonio, tri- $\beta$ -hidroxietilamonio, imidazolio, N-metilimidazolio, piridinio, 1-metilpiperazin-1-*io*, N,N-dimetilpiperazinio, N-metilpiperidinio, N-metilpirrolidinio, N-metilmorfolinio, pirimidinio, tiazolio, benzimidazolio, pirrolidina sustituida con un grupo trimetilamonio, piperidina sustituida con un grupo trimetilamonio, morfolina sustituida con un grupo trimetilamonio, trimetiletanamonio, metildietilmetanamonio, metildietiletanamonio, metilmetanopirrolidinio y metiletanopirrolidinio.
- 10 Incluso más preferentemente, los radicales catiónicos se eligen entre los radicales trimetilamonio, imidazolio, N,N-dimetilpiperazinio, pirrolidina sustituida con un grupo trimetilamonio, piperidina sustituida con un grupo trimetilamonio, morfolina sustituida con un grupo trimetilamonio, trimetiletanamonio, metildietilmetanamonio, metildietiletanamonio, metilmetanopirrolidinio y metiletanopirrolidinio.
- 15 De acuerdo con una variante particularmente preferente de la invención, R<sub>1</sub> representa un radical alquilo lineal saturado C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, no interrumpido o interrumpido con un átomo de oxígeno o un grupo NH, sustituido con un radical catiónico elegido entre los radicales: trimetilamonio, imidazolio, N-metilimidazolio, N-metilpiperidinio, N,N-dimetilpiperazinio, 1-metilpiperazin-1-*io*, N-metilpirrolidinio, N-metilmorfolinio, pirrolidina sustituida con un grupo trimetilamonio, piperidina sustituida con un grupo trimetilamonio, morfolina sustituida con un grupo seleccionado
- 20 entre trimetilamonio, metildietilmetanamonio, trimetiletanamonio, metilpirrolidinio, metildietiletanamonio, metiletanopirrolidinio y metilmetanopirrolidinio.

Preferentemente, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub>, independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno y radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Incluso más preferentemente, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son átomos de hidrógeno.

25 Preferentemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son idénticos y representan átomos de hidrógeno.

Los 4-aminoindoles catiónicos de fórmula general (I) pueden estar presentes en forma libre o en forma de sales, tales como sales de adición con un ácido mineral, preferentemente elegida entre clorhidratos, bromhidratos, sulfatos

30 o fosfatos, o con un ácido orgánico, por ejemplo, citratos, succinatos, tartratos, lactatos, tosilatos, benzenosulfonatos, acetatos, para toluenosulfonatos, formatos o metanosulfonatos.

Los 4-aminoindoles catiónicos de fórmula general (I) también se pueden presentar en forma de solvatos, por ejemplo un hidrato o un solvato de un alcohol lineal o ramificado, tal como etanol o isopropanol.

35 En el contexto de la invención, el término «derivado de la fórmula (I)» se refiere a toda forma mesómera o isómera.

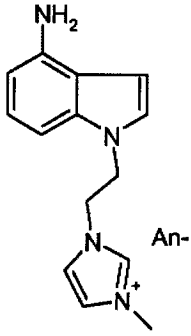
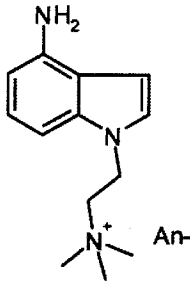
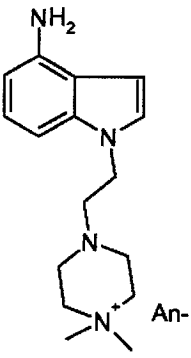
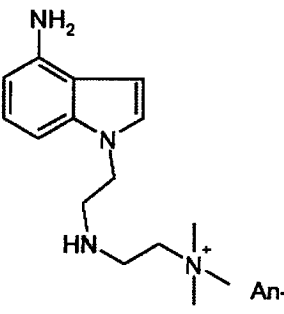
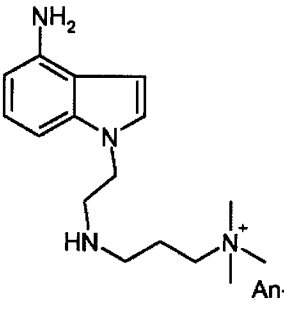
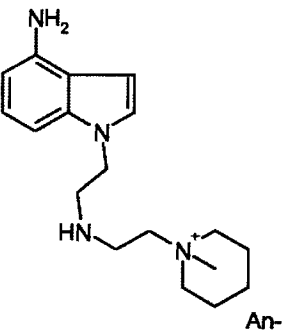
La neutralidad eléctrica de los compuestos de fórmula (I) está asegurada por uno o una mezcla de aniones orgánicos o minerales cosméticamente aceptables, denotado como An<sup>-</sup>.

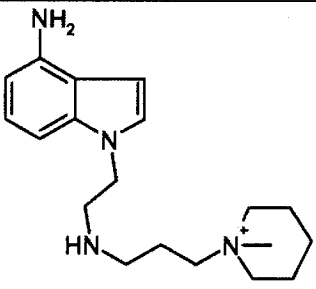
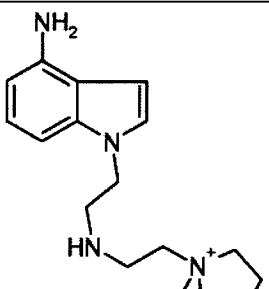
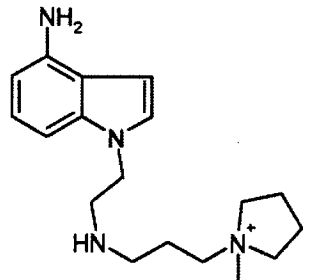
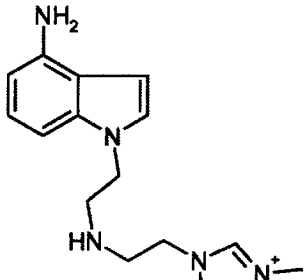
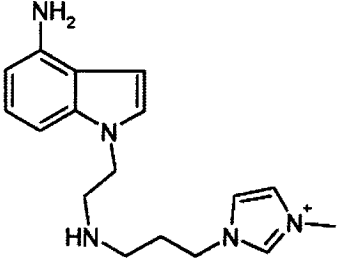
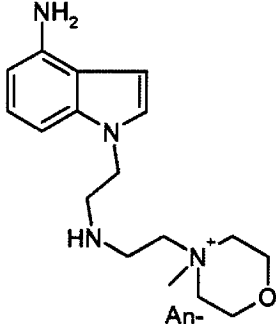
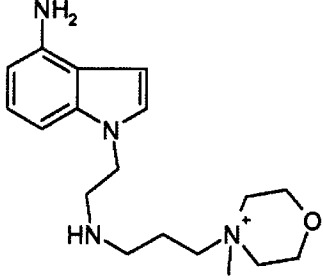
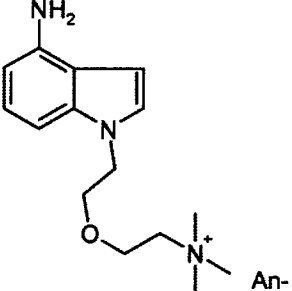
40 An<sup>-</sup> representa un anión o una mezcla de aniones elegidos, por ejemplo, entre un haluro, tal como cloruro, bromuro, fluoruro o yoduro; un hidróxido; un sulfato; un hidrogenosulfato; un sulfato de alquilo en el que la parte de alquilo lineal o ramificado es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo el ion de sulfato de metilo o de sulfato de etilo; carbonatos e hidrogenocarbonatos; sales de ácidos carboxílicos tales como formato, acetato, citrato, tartrato u oxalato; sulfonatos

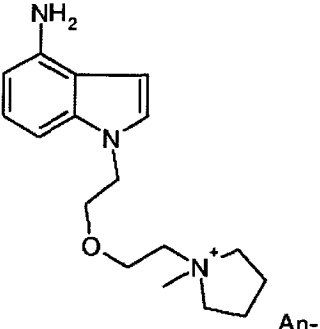
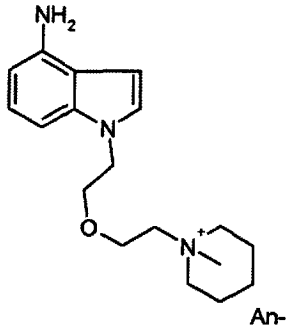
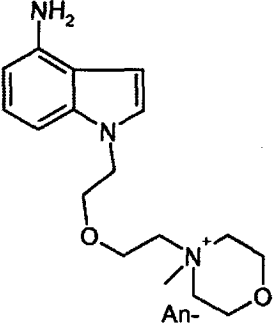
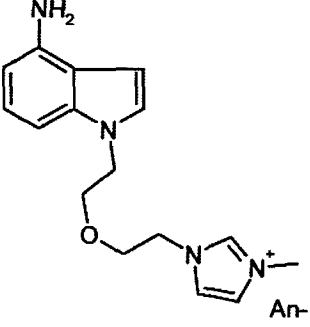
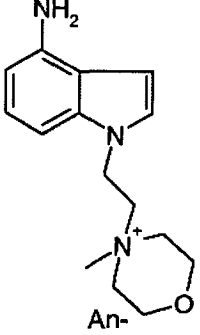
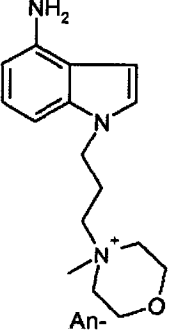
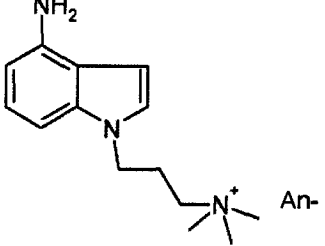
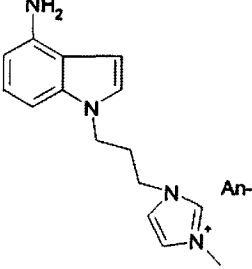
45 de alquilo en los que la parte de alquilo lineal o ramificado es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo el ion metilsulfonato; arilsulfonatos en los que la parte de arilo, preferentemente fenilo, está opcionalmente sustituida con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo 4-tolilsulfonato; alquilsulfonilos tales como mesilato.

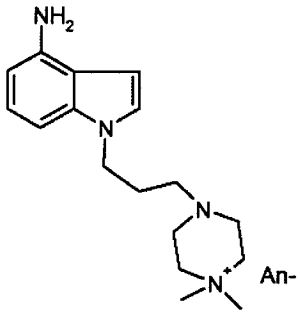
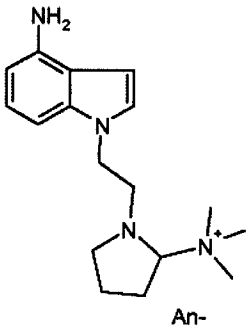
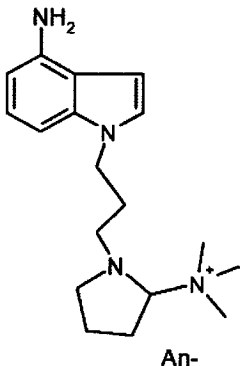
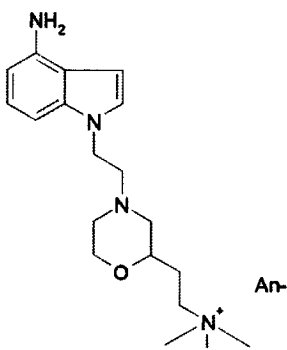
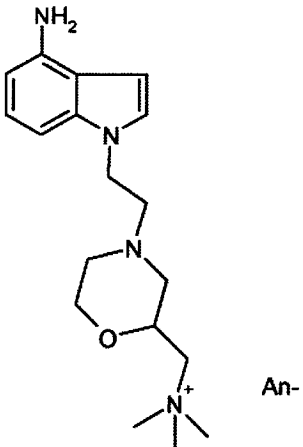
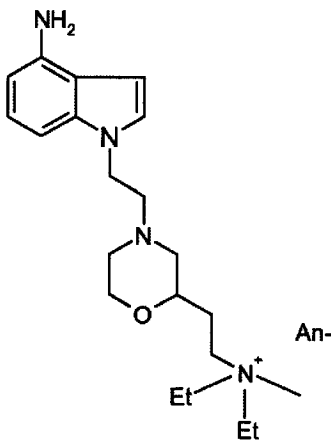
Preferentemente, los 4-aminoindoles catiónicos de fórmula general (I) se eligen entre los compuestos siguientes:

50

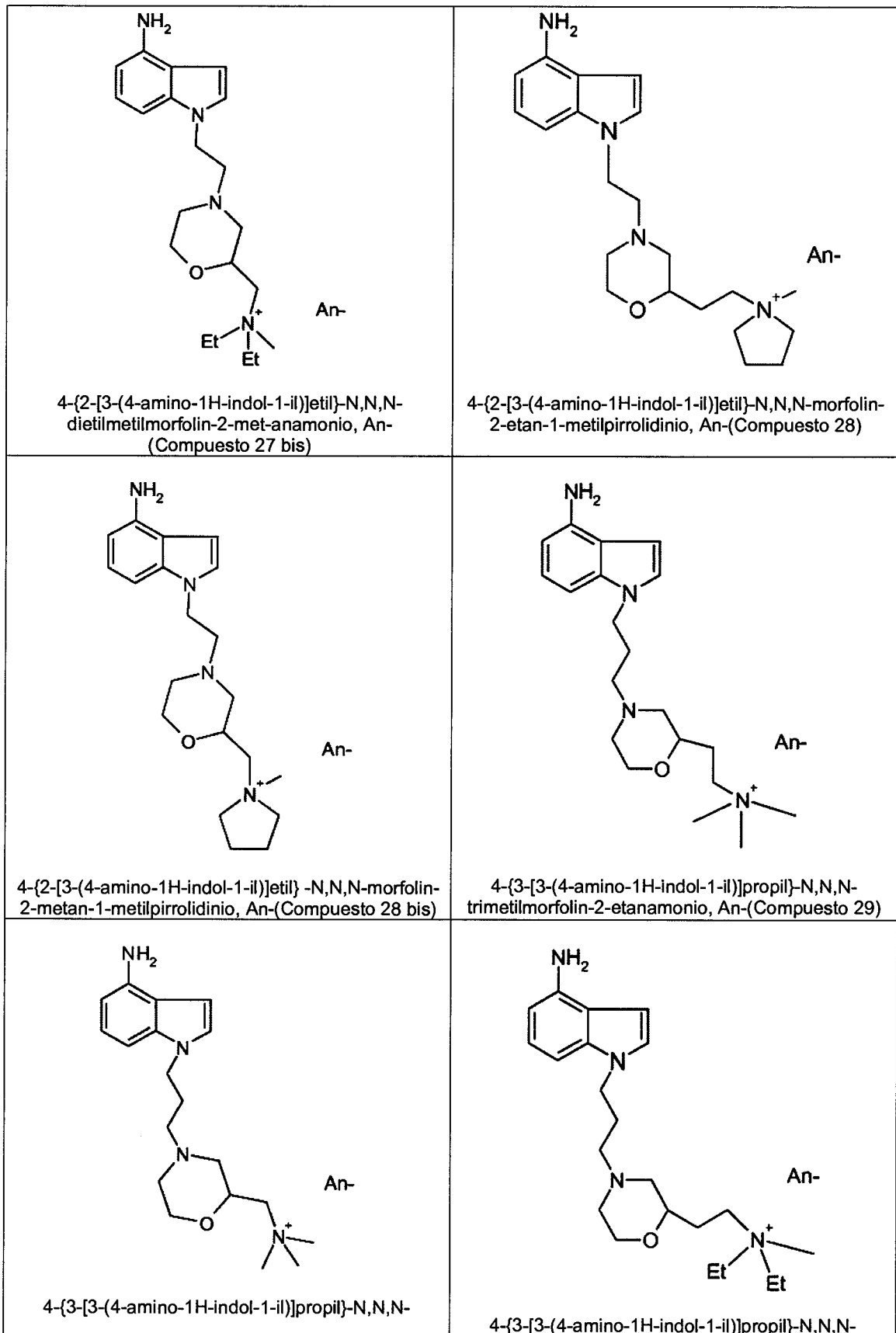
 <p>1-[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]-3-metil-1H-imidazol-3-ilo, An-(Compuesto 1)</p>	 <p>2-(4-amino-1H-indol-1-yl)-N,N,N-trimetiletanamonio An-(Compuesto 2)</p>
 <p>4-[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo, An-(Compuesto 3)</p>	 <p>2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]-N,N,N-trimetiletanamonio, An-(Compuesto 4)</p>
 <p>3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]-N,N,N-trimetilpropan-1-amonio, An-(Compuesto 5)</p>	 <p>1-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]etil)-1-metilpiperidinio, An-(Compuesto 6)</p>

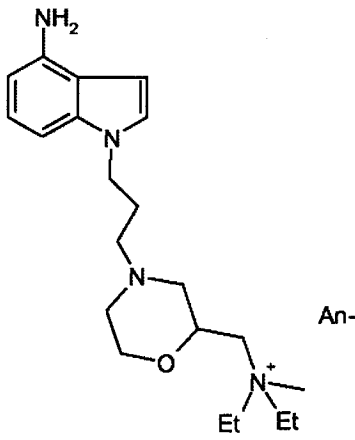
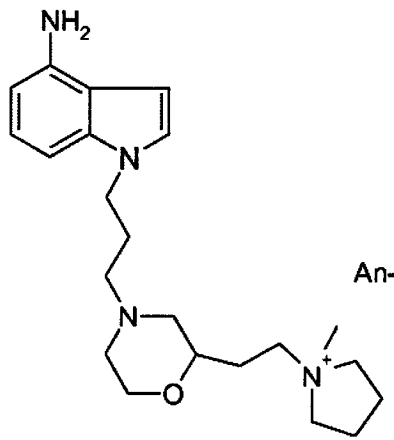
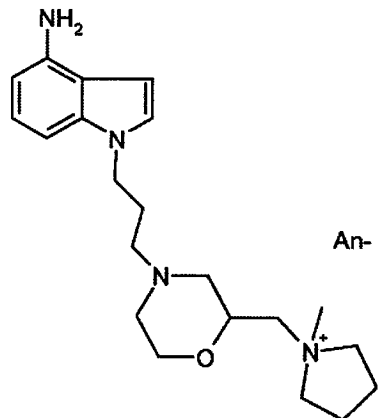
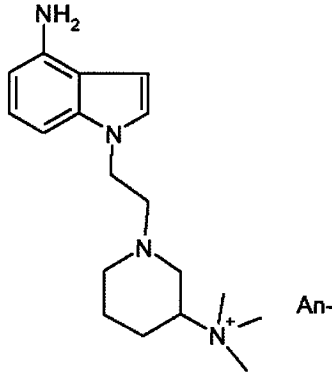
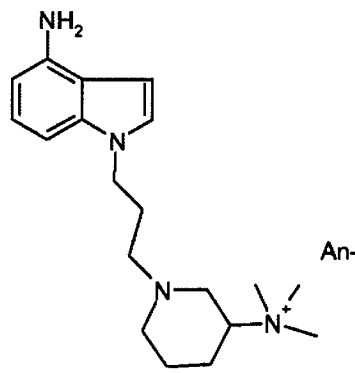
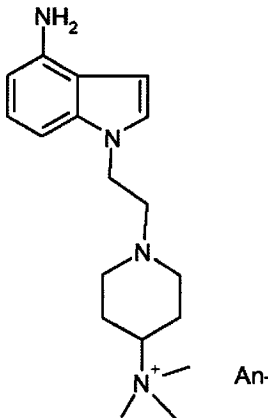
 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>1-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]propil)-1-metilpiperidinio, An-(Compuesto 7)</p>	 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>1-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]etil)-1-metilpirrolidinio, An-(Compuesto 8)</p>
 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>1-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]propil)-1-metilpirrolidinio, An-(Compuesto 9)</p>	 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>1-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]etil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo, An-(Compuesto 10)</p>
 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>1-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]propil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo, An-(Compuesto 11)</p>	 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>4-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]etil)-4-metilmorfolin-4-ilo, An-(Compuesto 12)</p>
 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>4-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etil]amino]propil)-4-metilmorfolin-4-ilo, An-(Compuesto 13)</p>	 <p style="text-align: center;">An-</p> <p>2-[2-(4-amino-1H-indol-1-yl)etoxi]-N,N,N-trimetilpirrolidinio, An-(Compuesto 14)</p>

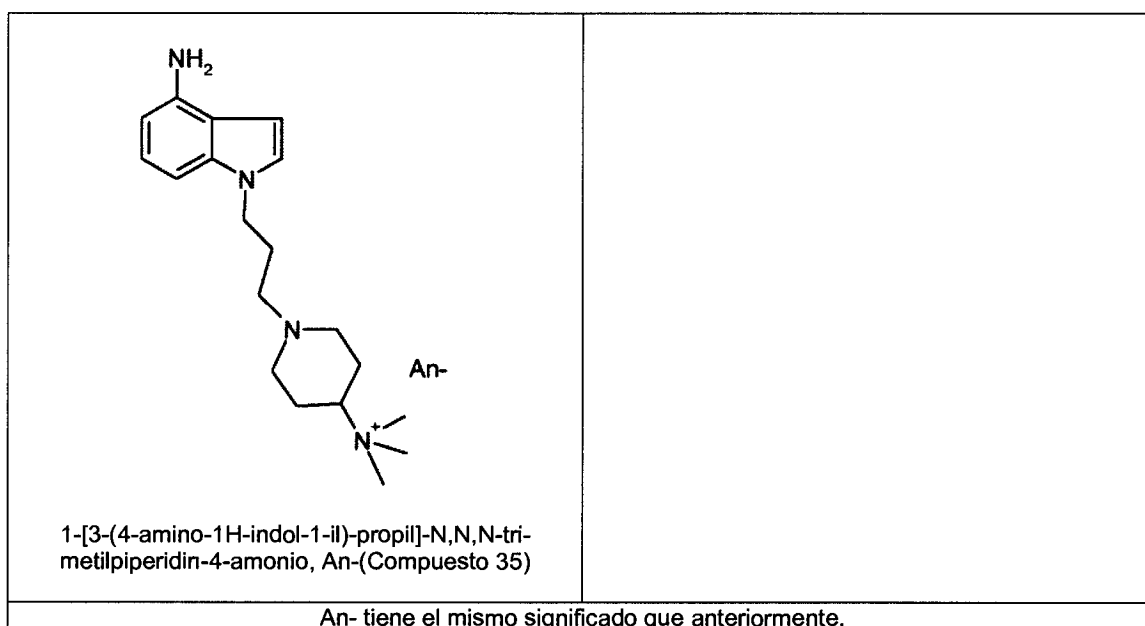
metilmorfolin-4-io, An-(Compuesto 13)	trimetiletanamonio, An-(Compuesto 14)
 <p data-bbox="301 676 755 728">1-{2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]-etil}-1-metilpirrolidinio, An-(Compuesto 15)</p>	 <p data-bbox="874 676 1329 728">1-{2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil}-1-metilpiperidinio, An-(Compuesto 16)</p>
 <p data-bbox="301 1124 755 1176">4-{2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil}-4-metilmorfolin-4-io, An-(Compuesto 17)</p>	 <p data-bbox="827 1124 1376 1176">1-{2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil}-3-metil-1H-imidazol-3-io, An-(Compuesto 18)</p>
 <p data-bbox="254 1579 796 1635">4-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-4-metilmorfolin-4-io, An-(Compuesto 19)</p>	 <p data-bbox="843 1579 1361 1635">4-[3-(6-amino-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-4-metilmorfolin-4-io, An-(Compuesto 20)</p>
 <p data-bbox="639 1863 686 1892">An-</p>	 <p data-bbox="1188 1854 1235 1883">An-</p>

<p>3-(4-amino-1H-indol-1-il)-N,N,N-trimetilpropan-1-amonio, An-(Compuesto 21)</p>	<p>1-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil]-3-metil-1H-imidazol-3-io, An-(Compuesto 22)</p>
 <p>4-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil]-1,1-dimetilpiperazin-1-io, An-(Compuesto 23)</p>	 <p>1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-N,N,N-trimetilpirrolidin-2-amonio, An-(Compuesto 24)</p>
 <p>1-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil]-N,N,N-trimetilpirrolidin-2-amonio, An-(Compuesto 25)</p>	 <p>4-{2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]etil}-N,N,N-trimetilmorfolin-2-etanamonio, An-(Compuesto 26)</p>
 <p>4-{2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]etil}-N,N,N-trimetilmorfolin-2-metanamonio, An-(Compuesto 26 bis)</p>	 <p>4-{2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]etil}-N,N,N-dietilmorfolin-2-etanamonio, An-(Compuesto 27)</p>



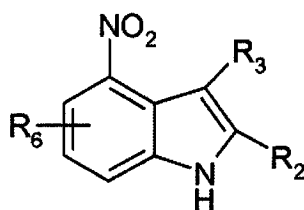


<p>trimetilmorfolin-2-metanamio, An-(Compuesto 29)</p>	<p>dietilmorfolin-2-etanamio, An-(Compuesto 30)</p>
 <p>4-{3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil}-N,N-dietilmorfolin-2-metanamio, An-(Compuesto 30 bis)</p>	 <p>4-{3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil}-N,N-morfolin-2-etan-1-metilpirrolidinio, An-(Compuesto 31)</p>
 <p>4-{3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil}-N,N,N-morfolin-2-metan-1-metilpirrolidinio, An-(Compuesto 31 bis)</p>	 <p>1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-N,N,N-trimetilpiperidin-3-amonio, An-(Compuesto 32)</p>
 <p>1-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil]-N,N,N-trimetilpiperidin-3-amonio, An-(Compuesto 33)</p>	 <p>1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-N,N,N-trimetilpiperidin-4-amonio, An-(Compuesto 34)</p>



Los 4-aminoindoles catiónicos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente solicitud de patente se pueden preparar de acuerdo con diversas rutas sintéticas.

- 5 La presente solicitud de patente se refiere también a un procedimiento para sintetizar un 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I), en la cual los radicales  $R_4$  y  $R_5$  representan átomos de hidrógeno, a partir de un nitroindol de fórmula (II):



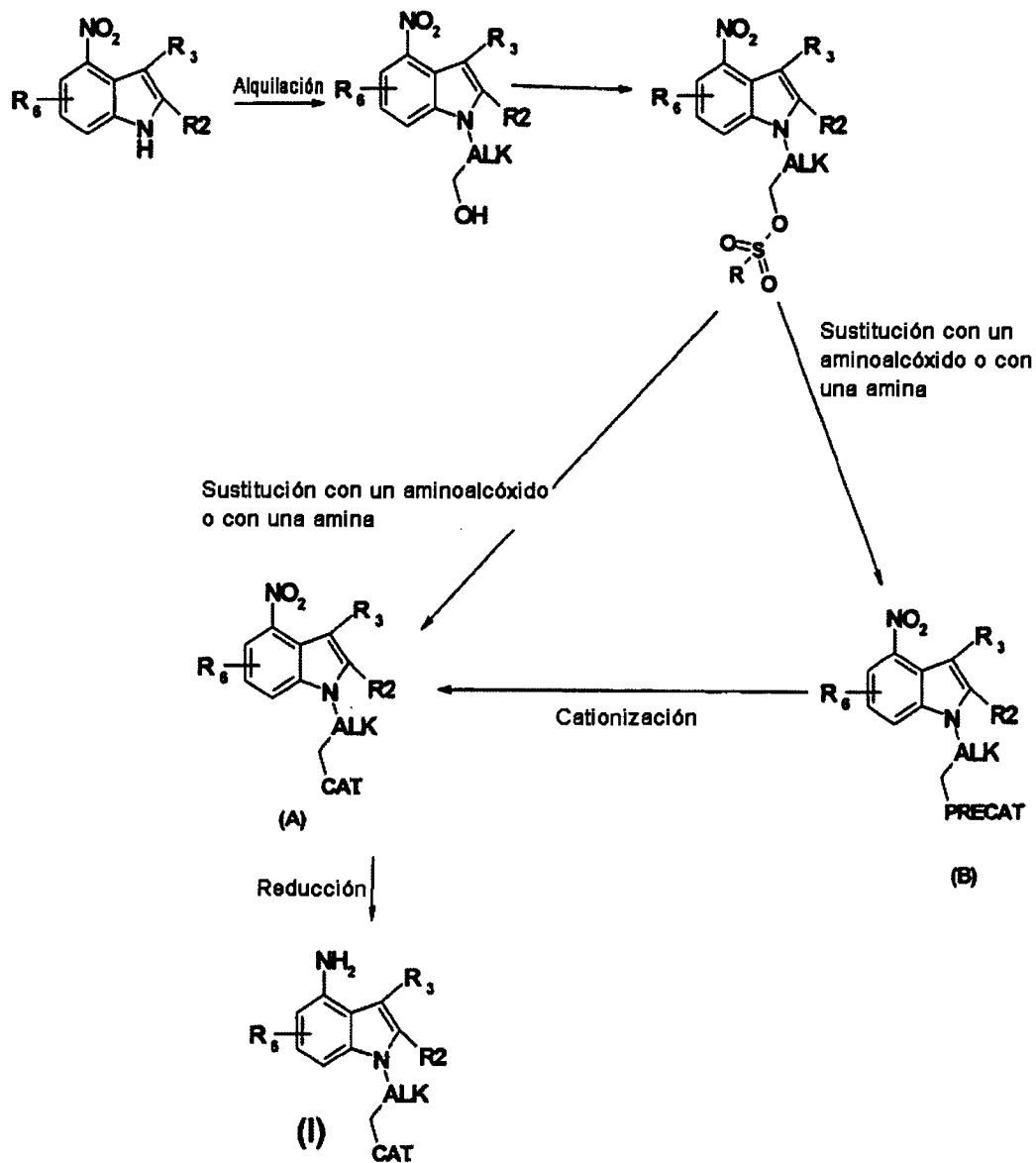
(II)

10

en la cual las definiciones de los radicales  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_6$  son tales como las descritas en la definición del 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I), comprendiendo dicho procedimiento al menos las siguientes etapas, en este orden:

- 15 • alquilación del nitroindol para sustituir el átomo de nitrógeno del núcleo de indol con un grupo hidroxialquilo,
- sustitución del grupo hidroxilo del hidroxialquilo con un grupo sulfonilo usando un haluro de alquilsulfonilo o un haluro de tosilo,
- 20 • sustitución del grupo sulfonilo con un aminoalcóxido o con una amina para obtener el radical catiónico o un precursor del radical catiónico,
- cationización del precursor, si el producto obtenido en la etapa anterior no es catiónico,
- 25 • reducción del grupo nitro.

Este procedimiento se resume en el esquema siguiente:



en la cual ALK = radical divalente «correspondiente» a R<sub>1</sub> sin el radical catiónico,

5 CAT = radical catiónico tal como se definió anteriormente, estando garantizada la neutralidad eléctrica por An-, tal como se definió anteriormente,

PRECAT = radical que es cationizable a un radical catiónico CAT.

10 La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente dipolar tal como acetona, acetonitrilo, THF o en un alcohol tal como etanol, por ejemplo, en presencia de una base tal como trietilamina, etildisopropilamina, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo, con 1 a 2 equivalentes de haluro de hidroxialquilo durante 1 a 24 horas a una temperatura comprendida entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.

15 La función hidroxilo así introducida se sustituye entonces con un haluro (por ejemplo haluro de mesilo o de tosilo) en un disolvente tal como acetonitrilo, THF o en un alcohol tal como etanol, por ejemplo, en presencia de una base tal como trietilamina, etildisopropilamina, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, por ejemplo, durante 1 a 24 horas a una temperatura comprendida entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.

20 La sustitución del grupo saliente introducido en la etapa anterior se lleva a cabo por reacción con una amina terciaria

aromática, tal como N-metilimidazol para dar los compuestos (A) o por reacción con una amina primaria o secundaria en particular, por ejemplo N, N-dimetiletildiamina o 2-piperidin-1-iletanamina para dar los compuestos (B). La alquilación de los compuestos (B) con al menos un equivalente de haluro de alquilo o de sulfato de metilo en un disolvente tal como THF, acetonitrilo, dioxano o acetato de etilo durante entre 15 minutos y 24 horas a una temperatura comprendida entre 15 °C y la temperatura de reflujo de la disolvente da lugar a los compuestos (A).

La reducción del grupo nitro de los compuestos (A) se lleva a cabo en condiciones estándar, por ejemplo llevando a cabo una reacción de hidrogenación con catálisis heterogénea en presencia de Pd/C, Pd(II)/C, Ni/Ra, etc., o alternativamente, llevando a cabo una reacción de reducción con un metal, por ejemplo, con zinc, hierro, estaño, etc. (véase *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, J. Marzo de 1985, Wiley Interscience, y *Reduction in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, 1983, Ellis Horwood Series Chemical Science).

La presente solicitud de patente se refiere también a los usos de un 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I) como copulante para el teñido de fibras queratínicas, especialmente fibras queratínicas humanas tales como los cabellos.

La presente solicitud de patente se refiere también a una composición cosmética de teñido, especialmente para fibras queratínicas tales como los cabellos, que comprende, en un medio de teñido adecuado, al menos un 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I).

Preferentemente, la concentración del 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I) se encuentra entre el 0,0001 % y el 20 % y preferentemente entre el 0,005 % y el 6 % en peso con relación al peso total de la composición.

El medio de teñido adecuado comprende generalmente agua o una mezcla de agua y de al menos un disolvente orgánico, por ejemplo alcoholes inferiores C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineales o ramificados, tales como etanol e isopropanol; polioles y éteres de polioles, por ejemplo 2-butoxietanol, propilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monometílico y éter monoetilico de dietilenglicol, glicerol y también alcoholes aromáticos, por ejemplo alcohol bencílico o fenoxietanol, y mezclas de los mismos.

Ventajosamente, la composición cosmética comprende al menos un adyuvante cosmético elegido entre el grupo formado por antioxidantes, penetrantes, secuestrantes, fragancias, tampones, dispersantes, tensioactivos, agentes de acondicionamiento, agentes filmógenos, polímeros, ceramidas, agentes conservantes, agentes nacarantes u opacificantes y vitaminas o provitaminas.

Los adyuvantes anteriores están presentes generalmente en una cantidad de cada uno de ellos comprendida entre el 0,01 % y el 20 % en peso con relación al peso de la composición.

La composición también comprende al menos una base de oxidación. Estas bases se pueden elegir especialmente entre parafenilendiaminas, bis(fenil)alquilendiaminas, paraaminofenoles, ortoaminofenoles, bases heterocíclicas, y las sales de adición de los mismos.

Entre las parafenilendiaminas, los ejemplos que se pueden mencionar incluyen más particularmente para fenilendiamina, paratoluendiamina, 2-cloroparafenilendiamina, 2,3-dimetilparafenilendiamina, 2,6-dimetilparafenilendiamina, 2,6-dietilparafenilendiamina, 2,5-dimetilparafenilendiamina, N,N-dimetilparafenilendiamina, N,N-dietilparafenilendiamina, N,N-dipropilparafenilendiamina, 4-amino-N,N-dietil-3-metilanilina, N,N-bis (β-hidroxietyl)-parafenilendiamina, 4-N,N-bis (β-hidroxietyl)amino-2-metilanilina, 4-N,N-bis(β-hidroxietyl)amino-2-cloroanilina, 2-β-hidroxietylparafenilendiamina, 2-fluoroparafenilendiamina, 2-isopropilparafenilendiamina, N-(β-hidroxietyl)parafenilendiamina, 2-hidroxietylparafenilendiamina, N,N-dimetil-3-metilparafenilendiamina, N,N-(etyl-N-(β-hidroxietyl)parafenilendiamina, N-(β,γ-dihidroxietyl)parafenilendiamina, N-(4'-aminofenil)parafenilendiamina, N-fenilparafenilendiamina, 2-β-hidroxietylloxiparafenilendiamina, 2-β-acetilaminoetylloxiparafenilendiamina, N-(β-metoxietyl)parafenilendiamina, 4-aminofenilpirrolidina, 2-tienilparafenilendiamina, 2-β-hidroxietylamino-5-aminotolueno, 3-hidroxi-1-(4'-aminofenil)pirrolidina y 6-(4-aminofenilamino)hexan-1-ol, y las sales de adición de los mismos con un ácido.

Entre las parafenilendiaminas mencionadas anteriormente, parafenilendiamina, paratoluenodiamina, 2-isopropilparafenilendiamina, 2-β-hidroxietylparafenilendiamina, 2-β-hidroxietylloxiparafenilendiamina, 2,6-dimetilparafenilendiamina, 2,6-dietilparafenilendiamina, 2,3-dimetilparafenilendiamina, N,N-bis (β-hidroxietyl)parafenilendiamina, 2-cloroparafenilendiamina y 2-β-acetilaminoetylloxiparafenilendiamina, y las sales de adición de las mismas con un ácido, son particularmente preferentes.

Entre las bis(fenil)alquilendiaminas, los ejemplos que se pueden mencionar incluyen N,N'-bis(β-hidroxietyl)-N,N'-bis(4'-aminofenil)-1,3-diaminopropanol, N,N'-bis(β-hidroxietyl)-N,N'-bis(4'-aminofenil)etilendiamina, N,N'-bis(4-

aminofenil)tetrametilendiamina, N,N'-bis( $\beta$ -hidroxietil)-N,N'-bis-(4-aminofenil)tetrametilendiamina, N,N'-bis(4-metilaminofenil)tetrametilendiamina, N,N'-bis(etil)-N,N'-bis(4'-amino-3'-metilfenil)etilendiamina y 1,8-bis(2,5-diaminofenoxi)-3,6-dioxaoctano, y las sales de adición de las mismas con un ácido.

- 5 Entre los paraaminofenoles, los ejemplos que se pueden mencionar incluyen paraaminofenol, 4-amino-3-metilfenol, 4-amino-3-fluorofenol, 4-amino-2-clorofenol, 4-amino-3-clorofenol, 4-amino-3-hidroximetilfenol, 4-amino-2-metilfenol, 4-amino-2-hidroximetilfenol, 4-amino-2-metoximetilfenol, 4-amino-2-aminometil-fenol, 4-amino-2-( $\beta$ -hidroxietilaminometil)fenol, 4-amino-2-fluorofenol, 4-amino-2,6-diclorofenol, 4-amino-6(((5'-amino-2'-hidroxi-3'-metil)fenil)metil)-2-metilfenol y bis((5'-amino-2'-hidroxi)fenil)metano, y las sales de adición de los mismos con un  
10 ácido.

Entre los ortoaminofenoles, los ejemplos que se pueden mencionar incluyen 2-aminofenol, 2-amino-5-metilfenol, 2-amino-6-metilfenol y 5-acetamido-2-aminofenol, y las sales de adición de los mismos con un ácido.

- 15 Entre las bases heterocíclicas, los ejemplos que se pueden mencionar incluyen los derivados piridínicos, los derivados pirimidínicos y los derivados pirazólicos.

Entre los derivados de piridina, se pueden citar los compuestos descritos, por ejemplo, en las patentes GB 1 026 978 and GB 1 153 196, por ejemplo 2,5-diaminopiridina, 2-(4-metoxifenil)amino-3-aminopiridina y 3,4-diaminopiridina, y  
20 las sales de adición de los mismos con un ácido.

Otras bases de oxidación de piridina que son útiles en la presente invención son las bases de oxidación de 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina o las sales de adición de las mismas, descritas, por ejemplo, en la solicitud de patente FR 2 801 308. Entre los ejemplos que se pueden mencionar se incluyen pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina; 2-  
25 acetilaminopirazolo-[1,5-a]-piridin-3-ilamina; 2-morfolin-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina; ácido 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico; 2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina; (3-aminopirazolo[1,5-a]piridina-7-il)metanol; 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]piridina-5-il)etanol; 2-(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-il)etanol; (3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metanol; 3,6-diaminopirazolo[1,5-a]piridina; 3,4-diaminopirazolo[1,5-a]piridina; pirazolo[1,5-a]piridina-3,7-diamina; 7-morfolin-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilamina; pirazolo[1,5-a]piridina-3,5-diamina; 5-morfolin-4-ilpirazolo[1,5-a]piridin-  
30 3-ilamina; 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-(2-hidroxietil)-amino]etanol; 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-7-il)-(2-hidroxil-metil)amino]etanol; 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina-5-ol; 3-amino-pirazolo[1,5-a]piridina-4-ol; 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina-6-ol; 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina-7-ol; y también las sales de adición de los mismos con un ácido.

- 35 Entre los derivados pirimidínicos, se pueden mencionar los compuestos descritos, por ejemplo, en las patentes DE 2 359 399; JP 88-169 571; JP 05-63124; EP 0 770 375 o en la solicitud de patente WO 96/15765, por ejemplo 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, 4-hidroxi-2,5,6-triaminopirimidina, 2-hidroxi-4,5,6-triaminopirimidina, 2,4-dihidroxi-5,6-diaminopirimidina y 2,5,6-triaminopirimidina, y las sales de adición de los mismos y los tautómeros de los mismos, cuando exista un equilibrio tautómero.

40 Entre los derivados pirazólicos que se pueden mencionar se encuentran los compuestos descritos en las patentes DE 3 843 892, DE 4 133 957 y en las solicitudes de patente WO 94/08969, WO 94/08970, FR-A-2 733 749 y DE 195 43 988, por ejemplo, 4,5-diamino-1-metilpirazol, 4,5-diamino-1-( $\beta$ -hidroxietil)pirazol, 3,4-diaminopirazol, 4,5-diamino-1-(4'-clorobencil)pirazol, 4,5-diamino-1,3-dimetilpirazol, 4,5-diamino-3-metil-1-fenilpirazol, 4,5-diamino-1-metil-3-  
45 fenilpirazol, 4-amino-1,3-dimetil-5-hidrazinopirazol, 1-bencil-4,5-diamino-3-metilpirazol, 4,5-diamino-3-terc-butil-1-metilpirazol, 4,5-diamino-1-terc-butil-3-metilpirazol, 4,5-diamino-1-( $\beta$ -hidroxietil)-3-metilpirazol, 4,5-diamino-1-etil-3-metilpirazol, 4,5-diamino-1-etil-3-(4'-metoxifenil)-pirazol, 4,5-diamino-1-etil-3-hidroximetilpirazol, 4,5-diamino-3-hidroximetil-1-metilpirazol, 4,5-diamino-3-hidroximetil-1-isopropilpirazol, 4,5-diamino-3-metil-1-isopropilpirazol, 4-amino-5-(2'-aminoetil)amino-1,3-dimetilpirazol, 3,4,5-triaminopirazol, 1-metil-3,4,5- triaminopirazol, 3,5-diamino-1-  
50 metil-4-metilaminopirazol, 3,5-diamino-4-( $\beta$ -hidroxietil)amino-1-metilpirazol, y las sales de adición de los mismos.

En términos generales, la concentración de la(s) base(s) de oxidación se encuentra entre el 0,0001 % y el 20 % y preferentemente entre el 0,005 % y el 6 % en peso con relación al peso total de la composición.

- 55 La composición de acuerdo con la invención contiene preferentemente al menos un copulante de oxidación adicional, distinto de los 4-aminoindoles catiónicos de fórmula general (I).

Entre estos copulantes de oxidación se pueden citar especialmente las metafenilendiaminas, los metaaminofenoles, los metadifenoles, los copulantes naftalénicos y los copulantes heterocíclicos, y también las sales de adición de los  
60 mismos.

Entre los ejemplos que se pueden mencionar se incluyen 2-metil-5-aminofenol, 5-N-( $\beta$ -hidroxietil) amino-2-metilfenol,

6-cloro-2-metil-5-aminofenol, 3-aminofenol, 1,3-dihidroxibenceno (o resorcinol), 1,3- dihidroxi-2-metilbenceno, 4-cloro-1,3- dihidroxibenceno, 2,4-diamino-1-(β-hidroxi-etiloxi)benceno, 2-amino-4-(β-hidroxi-etilamino)-1-metoxibenceno, 1,3- diaminobenceno, 1,3-bis-(2,4-diaminofenoxi)propano, 3-ureidoanilina, 3-ureido-1-dimetilaminobenceno, sesamol, 1-β-hidroxi-etilamino-3,4-metilendioxibenceno, α-naftol, 2-metil-1-naftol, 6-  
5 hidroxindol, 4-hidroxindol, 4-hidrox-N-metilindol, 2-amino-3-hidroxipiridina, 6-hidroxibenzomorfolina, 3,5- diamino-2,6- dimetoxipiridina, 1-N-(β-hidroxi-etil)amino-3,4-metilendioxibenceno y 2,6-bis(β-hidroxi-etilamino)tolueno, y la las sales de adición de los mismos.

En términos generales, la concentración del(de los) copulante(s) de oxidación distintos de los 4-aminoindoles  
10 catiónicos de acuerdo con la presente invención se encuentra entre el 0,0001 % y el 20 % y preferentemente entre el 0,005 % y el 6 % en peso con relación al peso total de la composición.

En general, las sales de adición con un ácido que se pueden utilizar para las bases de oxidación y copulantes se  
15 eligen especialmente entre los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, citratos, succinatos, tartratos, lactatos, tosilatos, benenosulfonatos, fosfatos y acetatos.

La composición de teñido de acuerdo con la invención también puede contener uno o más colorantes directos, que se pueden elegir especialmente entre los colorantes nitrobenzénicos neutros, ácidos o catiónicos, los colorantes directos azoicos neutros, ácidos o catiónicos, los colorantes quinónicos, y en particular antraquinónicos, neutros,  
20 ácidos o catiónicos, los colorantes directos azinicos, los colorantes directos metínicos, azometínicos, triarilmátanicos o indoamínicos y los colorantes directos naturales. Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende al menos un colorante seleccionado entre los colorantes directos catiónicos y los colorantes directos naturales.

25 Entre los colorantes directos catiónicos utilizables de acuerdo con la invención se pueden citar los colorantes directos azoicos descritos en las solicitudes de patente WO 95/15144, WO-95/01772 y EP-714 954.

Entre estos compuestos, se pueden citar más particularmente los siguientes colorantes:

30 cloruro de 1,3-dimetil-2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo]-1H-imidazolío,

cloruro de 1,3-dimetil-2-[(4-aminofenil)azo]-1H-imidazolío,

metilsulfato de 1-metil-4-[(metilfenilhidrazono)metil]-piridinio.

35

Entre los colorantes directos naturales utilizables de acuerdo la invención se pueden citar la lawsona, la juglona, laalizarina, la purpurina, el ácido carmínico, el ácido kermésico, la purpurogalina, el protocatecaldehído, el índigo, la isatína, la curcumina, la espinulosina y la apigenidina. Se pueden utilizar también extractos o decocciones que  
40 contengan estos colorantes naturales y, especialmente, cataplasmas o extractos a base de alheña.

40

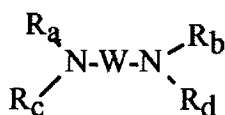
El(los) colorante(s) directo(s) representa(n) preferentemente entre el 0,001 % y el 20 % en peso aproximadamente y aún más preferentemente entre el 0,005 % y el 10 % en peso aproximadamente con relación al peso total de la composición.

45 Se entenderá, que la persona experta en la materia podrá seleccionar el(los) adyuvante(s), los precursores de colorantes de oxidación adicionales y los colorantes directos de tal manera que las propiedades ventajosas unidas intrínsecamente a la composición de teñido por oxidación de acuerdo con la invención no sean, o no sean sustancialmente, alteradas por la(las) mezcla(s) elegida(s).

50 El pH de la composición de teñido de acuerdo con la invención está generalmente comprendido entre 3 y 12 aproximadamente y preferentemente entre 5 y 11 aproximadamente. Se puede ajustar al valor deseado por medio de agentes acidificantes o alcalinizantes habitualmente utilizados en el teñido de las fibras queratínicas o, alternativamente, utilizando sistemas tampón estándar.

55 Entre los agentes acidificantes, los ejemplos que se pueden citar incluyen ácidos minerales u orgánicos distintos de los ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido láctico, y ácidos sulfónicos.

Entre los agentes alcalinizantes, los ejemplos que se pueden citar incluyen amoniaco acuoso, carbonatos de  
60 metales alcalinos, alcanolaminas tales como monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina, y también derivados de los mismos, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y los compuestos de fórmula:



5 en la cual W es un resto de propileno opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Ra, Rb, Rc y Rd, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 La composición cosmética de acuerdo con la invención se puede presentar en diversas formas, tales como en forma de líquidos, de cremas, de geles, o en cualquier otra forma apropiada para efectuar un teñido de fibras queratínicas, y especialmente de cabellos humanos.

15 La presente solicitud de patente se refiere a un procedimiento en el que se aplica la composición de acuerdo con la presente invención, tal como se definió anteriormente, sobre las fibras queratínicas durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada en presencia de un agente oxidante, aplicándose el agente oxidante antes, simultáneamente o después de la composición.

20 El color se puede revelar a pH ácido, neutro o alcalino y el agente oxidante se puede añadir a la composición de la invención justo antes del momento de uso, o se puede usar a partir de una composición oxidante que lo contenga, que se aplica simultáneamente o secuencialmente a la composición de la invención.

25 De acuerdo con una realización particular, la composición de acuerdo con la presente invención se mezcla, preferentemente en el momento de uso, con una composición que contiene, en un medio de teñido adecuado, al menos un agente oxidante, estando presente este agente oxidante en una cantidad suficiente para desarrollar una coloración.

30 De acuerdo con esta realización particular, se da a conocer una composición lista para el uso, que es una mezcla de una composición de acuerdo con la invención con al menos un agente oxidante. La mezcla obtenida se aplica a continuación sobre las fibras queratínicas durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada. Después de un tiempo de acción de aproximadamente entre 3 y 50 minutos, y preferentemente entre 5 y 30 minutos aproximadamente, las fibras queratínicas se aclaran, se lavan con champú, se aclaran de nuevo y seguidamente se secan.

35 Los agentes oxidantes utilizados clásicamente para el teñido por oxidación de las fibras queratínicas son, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, los bromatos de metales alcalinos, las persales tales como los perboratos y los persulfatos, los perácidos y las enzimas oxidasas, entre las que se pueden citar las peroxidasas, las 2-oxidorreductasas de electrones tales como las uricasas, y las oxigenasas de 4 electrones, por ejemplo las lacasas. Es particularmente preferente el peróxido de hidrógeno.

40 La composición oxidante puede contener igualmente diversos adyuvantes utilizados clásicamente en las composiciones para el teñido de los cabellos y tales como los definidos anteriormente.

45 El pH de la composición oxidante que incluye el agente oxidante es tal que después del mezclado con la composición de teñido, el pH de la composición resultante aplicada sobre las fibras queratínicas varíe preferentemente entre 3 y 12 aproximadamente, y aún más preferentemente entre 5 y 11. Se puede ajustar al valor deseado por medio de agentes acidificantes o alcalinizantes habitualmente utilizados en el teñido de las fibras queratínicas y tales como los definidos anteriormente.

50 La composición lista para el uso que finalmente se aplica sobre las fibras queratínicas se puede presentar en diversas formas, tales como en forma de líquidos, de cremas, de geles, o en cualquier otra forma apropiada para realizar un teñido de fibras queratínicas, y especialmente de cabellos humanos.

55 Un objeto de la presente solicitud de patente es también un procedimiento de teñido de fibras queratínicas, en el que se aplica la composición lista para el uso sobre dichas fibras durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada.

El tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada generalmente corresponde a un tiempo de acción de entre 3 y 50 minutos aproximadamente y preferentemente entre 5 y 30 minutos aproximadamente.

Un objeto de la invención es también un dispositivo o «kit» de teñido de varios compartimentos, en el cual un primer compartimento contiene la composición de teñido definida anteriormente y un segundo compartimento contiene un



agente oxidante. Este dispositivo puede estar equipado con un medio que permita liberar sobre los cabellos la mezcla deseada, tal como los dispositivos descritos en la solicitud FR-2 586 913 a nombre de la solicitante

Con ayuda de este dispositivo, es posible teñir las fibras queratínicas por medio de un procedimiento que incluye la mezcla de una composición de teñido de acuerdo con la invención con un agente oxidante tal como se definió anteriormente, y la aplicación de la mezcla obtenida sobre las fibras queratínicas durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada.

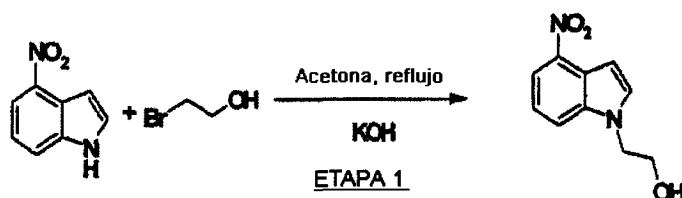
Los ejemplos detallados a continuación sirven para ilustrar la invención, sin tener por ello un carácter limitativo.

10

## EJEMPLOS

### Ejemplos de síntesis:

15 Etapas 1: Síntesis de 2-(4-nitro-1H-indol-1-il)etanol



Se colocan sucesivamente 450 ml de acetona y 26 g (464 mmol) de hidróxido de potasio en un matraz de tres bocas de 1 litro de volumen equipado con un termómetro, un condensador, un burbujeador, un agitador magnético y un embudo de goteo. Una vez obtenida la solución, se añaden 15 g (92,5 mmol) de 4-nitroindol, seguido de la adición gota a gota de 15 ml (203,5 mmol) de 2-bromoetanol, y la mezcla se mantiene a reflujo durante 6 horas.

20

El medio se enfría y la materia insoluble formada se separa por filtración y se lava a fondo con acetona.

25

Las aguas madre se evaporan hasta sequedad, el residuo se recoge a continuación en agua desmineralizada y el pH se ajusta a pH neutro con una solución de ácido clorhídrico 1N.

La mezcla se transfiere a un embudo de separación y se lleva a cabo la extracción utilizando diclorometano.

30

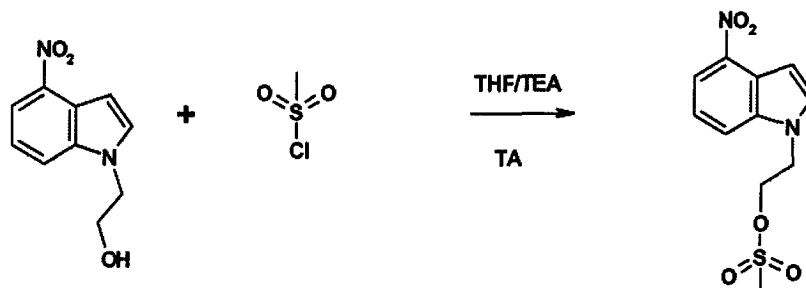
La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y seguidamente se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad, a continuación se purifica en una columna de sílice utilizando dos veces 15 g de producto bruto, para dar 7,9 g del compuesto esperado, es decir, un rendimiento de síntesis del 41,6 %.

35

Un análisis por espectrometría de masas confirma el compuesto esperado: se detectan principalmente los iones cuasimoleculares  $[M^+H]^+$ ,  $[M^+Na]^+$ ,  $[M^+Na^+CH_3OH]^+$ ,  $[M^+H]^-$  de la molécula esperada.

Etapas 2: Síntesis de metanosulfonato de 2-(4-nitro-1H-indol-1-il)etilo común

40



Se colocan sucesivamente 5 ml de tetrahidrofurano, 340 microlitros de trietilamina y 0,5 g (2,4 mmol) de 2-(6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etanol en un matraz de tres bocas de 10 ml de volumen equipado con un termómetro, un burbujeador, un agitador magnético y un embudo de goteo con compensación de presión, y tras un enfriamiento a 0 °C, se añaden 278 microlitros (2,4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo gota a gota.

45

Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, el medio de reacción se vierte sobre 10 g de hielo/agua con agitación.

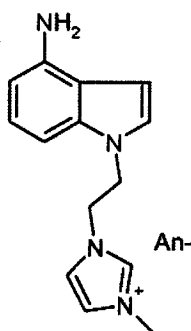
- 5 El precipitado amarillo formado se aísla por filtración, se lava a fondo con agua y, a continuación, se seca a vacío en presencia de un desecante.

De esta manera, se obtienen 560 mg (rendimiento del 81,3 %) de un polvo amarillo correspondiente al compuesto esperado.

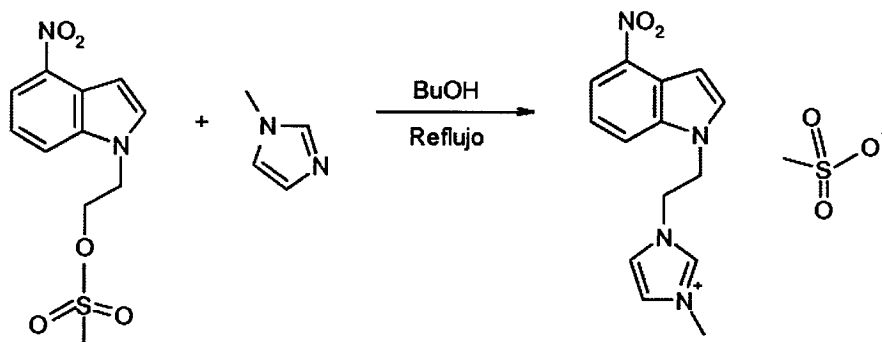
10

Un análisis por espectrometría de masas confirma la estructura del compuesto esperado: se detectan principalmente los iones cuasimoleculares  $[M^+H]^+$ ,  $[M^+Na]^+$ ,  $[M^+Na^+CH_3OH]^+$ ,  $[MH]^+$  de la molécula esperada.

- 15 **Ejemplo 1:** Síntesis de metanosulfonato de 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-3-metil-1H-imidazol-3-io, ácido metanosulfónico



- 20 ❖ Síntesis de metanosulfonato de 3-metil-1-[2-(4-nitro-1H-indol-1-il)etil]-1H-imidazol-3-io



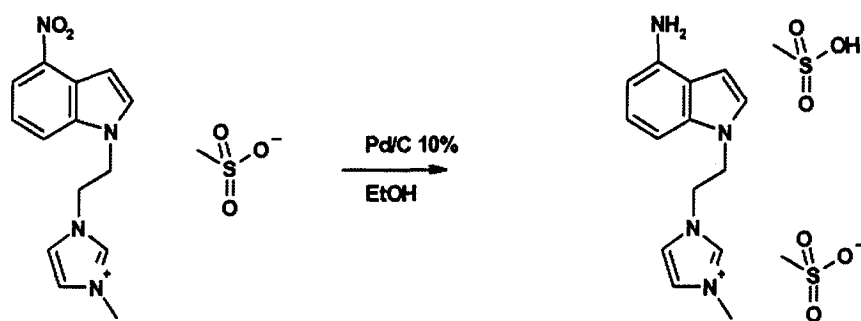
- 25 Se colocan sucesivamente 2 ml de n-butanol, 0,5 g (1,76 mmol) de metanosulfonato de 2-(4-nitro-1H-indol-1-il)etilo y 0,28 ml (3,5 mmol) de N-metilimidazol en un matraz de tres bocas de 10 ml de volumen, equipado con un termómetro, un condensador, un burbujeador y un agitador magnético. El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 2 horas.

- 30 Después de enfriar, se forma un precipitado amarillo. Se filtra con succión y se lava con n-butanol y después con éter de diisopropilo.

Tras secar a vacío en presencia de un desecante, este precipitado da 553 mg (rendimiento del 85,9 %) del compuesto esperado en forma de un polvo de color amarillo.

- 35 Un análisis por espectrometría de masas confirma la estructura del compuesto esperado: se detecta principalmente el catión esperado.

- ❖ Síntesis de metanosulfonato de 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-3-metil-1H-imidazol-3-io, ácido metanosulfónico



La reacción de reducción por hidrogenación catalítica se lleva a cabo utilizando un sistema de hidrogenación de tipo H-CUBE, distribuido por Serlabo, tratando una solución de 2,21 g (7,1 mmol) de metanosulfonato de 3-metil-1-[2-(4-nitro-1H-indol-1-il)etil]-1H-imidazol-3-io en una mezcla de 128 ml de etanol y 12 ml de agua en un cartucho de Pd/C al 10 % a una temperatura de 80 °C y un caudal de 1 ml por minuto.

La solución que contiene el compuesto reducido se recoge en un matraz cónico saturado con argón.

10 El disolvente se elimina en un rotavapor para dar un aceite de color marrón claro que cristaliza. Este residuo se recoge con 5 ml de ácido metanosulfónico en 10 ml de etanol y, a continuación, la mezcla se vuelve a concentrar hasta sequedad.

Seguidamente, el residuo se recoge en etanol y se cristaliza muy lentamente por rascado.

15 Después de filtrar, lavar con 2-propanol y secar a vacío en presencia de un desecante, se obtienen 2,5 g (rendimiento del 87,5 %) del compuesto esperado.

El análisis de RMN ( $^1\text{H}$  400 MHz y  $^{13}\text{C}$  100,61 MHz DMSO- $d_6$ ) muestran unos resultados de acuerdo con la estructura esperada.

Un análisis por espectrometría de masas confirma la estructura del compuesto esperado: se detectan principalmente el catión esperado y el ion fragmento  $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4]^+$ .

## 25 EJEMPLOS DE TEÑIDO

Se prepararon las siguientes composiciones de teñido:

Ejemplos	1	2	3	4
Metanosulfonato de 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-3-metil-1H-imidazol-3-io, ácido metanosulfónico	$10^{-3}$ mol	$10^{-3}$ mol	$10^{-3}$ mol	$10^{-3}$ mol
dimetanosulfonato de 2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona	$10^{-3}$ mol	-	-	-
Clorhidrato de 2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-il)oxi]etanol	-	$10^{-3}$ mol	-	-
Cloruro de 4-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-1,1-dimetilpiperazil-1-io, clorhidrato	-	-	$10^{-3}$ mol	-
Clorhidrato de 2-[(2-[(4-aminofenil)amino]-etil)(2-hidroxietil)-amino]etanol	-	-	-	$10^{-3}$ mol
Soporte del colorante (1)	(*)	(*)	(*)	(*)
Agua desmineralizada c.s.	100 g	100 g	100 g	100 g
Coloración observada	Rubio nacarado	Azul-gris	Verde cromático	Gris-verde

30 (\*): Soporte del colorante (1) pH 9,5:

## ES 2 458 865 T3

Alcohol etílico de 96°	20,8 g
Metabisulfito de sodio como una solución acuosa al 35 %	0,23 g MA
Sal pentasódica de ácido dietilentriaminopentaacético como una solución acuosa al 40 % en peso	0,48 g MA
Poliglucósido de alquilo C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> como una solución acuosa al 60 % en peso	3,6 g MA
Alcohol bencílico	2,0 g
Polietilenglicol que contiene 8 unidades de óxido de etileno	3,0 g
NH <sub>4</sub> Cl	4,32 g
Amoníaco acuoso que contienen un 20 % en peso de NH <sub>3</sub>	2,94 g

MA = material activo

- 5 En el momento de su uso, cada composición se mezcla con un peso igual de solución de peróxido de hidrógeno acuoso a 20 volúmenes (6 % en peso). Se obtiene un pH final de 9,5.

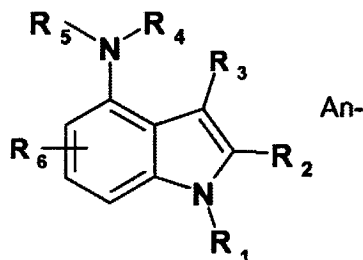
Cada mezcla obtenida se aplicó sobre mechales de cabellos grises con un 90 % de blancos. Después de un tiempo de acción de 30 minutos, las mechales enjuagan, se lavan con un champú estándar, se aclaran de nuevo y seguidamente

- 10 se secan para dar las tonalidades mencionadas.

## REIVINDICACIONES

1. 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I), sus sales de adición con un ácido y los solvatos de los mismos:

5



(I)

en la cual:

10 R<sub>1</sub> es un radical alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> lineal o ramificado saturado, que está sustituido o interrumpido con un radical catiónico, estando R<sub>1</sub> también opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno y/o con uno o más grupos NR<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, un radical bencilo o un radical acetilo;

15

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub>, independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno, halógenos elegidos entre flúor, cloro y bromo, y radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, carboxilo (-COOH) o alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno y radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20

An- representa un anión o una mezcla de aniones,

siendo dicho radical catiónico un radical lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que comprende un amonio cuaternario del tipo -N<sup>+</sup>RaRb o -N<sup>+</sup>RaRbRc, siendo Ra, Rb y Rc, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un hidroxilo; o formando Ra y Rb conjuntamente un heterociclo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado elegido entre imidazolio, piridinio, piperazinio, piperidinio, pirrolidinio, morfolinio, pirimidinio, tiazolio, benzimidazolio, benzotiazolium, oxazolio, benzotriazolío, pirazolío, triazolío y benzoxazolío, y siendo Rc, cuando está presente, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un hidroxilo.

30

2. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el radical catiónico se elige entre los radicales trimetilamonio, trietilamonio, dimetiletilamonio, dietilmetilamonio, diisopropilmetilamonio, dietilpropilamonio, hidroxietildietilamonio, di-β-hidroxietilmetilamonio, tri-β-hidroxietilamonio, imidazolio, N-metilimidazolio, piridinio, 1-metilpiperazin-1-ío, N,N-dimetilpiperazinio, N-metilpiperidinio, N-metilpirrolidinio, N-metilmorfolinio, pirimidinio, tiazolio, benzimidazolio, pirrolidina sustituida con un grupo trimetilamonio, piperidina sustituida con un grupo trimetilamonio, morfolina sustituida con un grupo trimetilamonio, trimetiletanamonio, metildietilmetanamonio, metildietiletanamonio, metilmetanopirrolidinio y metiletanopirrolidinio.

35

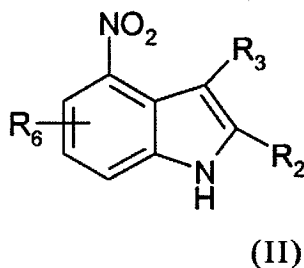
3. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> saturado lineal o ramificado, sustituido o interrumpido con un radical catiónico tal como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, no interrumpido o interrumpido con uno o más átomos de oxígeno y/o con uno o más grupos NH.

40

4. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> representa un radical alquilo lineal saturado C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, que no está interrumpido o que está interrumpido con un átomo de oxígeno o un grupo NH, sustituido con un radical catiónico elegido entre los radicales: trimetilamonio, imidazolio, N-metilimidazolio, N-metilpiperidinio, N,N-dimetilpiperazinio, 1-metilpiperazin-1-ío, N-metilpirrolidinio, N-metilmorfolinio, pirrolidina sustituida con un grupo trimetilamonio, piperidina sustituida con un grupo trimetilamonio, morfolina sustituida con un grupo seleccionado entre trimetilamonio, metildietilmetanamonio, metildietiletanamonio, trimetiletanamonio, metilpirrolidinio, metildietiletanamonio, metiletanopirrolidinio y metilmetanopirrolidinio.

50

5. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub>, independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno y radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
6. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son idénticos y representan átomos de hidrógeno.
7. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>7</sub> es un átomo de hidrógeno.
- 10 8. 4-aminoindol catiónico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tal que se elige entre los siguientes compuestos: 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-3-metil-1H-imidazol-3-io, 2-(4-amino-1H-indol-1-il)-N,N,N-trimetiletanamonio, 4-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-1,1-dimetilpiperazin-1-io, 2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]-N,N,N-trimetiletanamonio, 3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]-N,N,N-trimetilpropan-1-amonio, 1-(2-  
15 [[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]etil)-1-metilpiperidinio, 1-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]propil)-1-metilpiperidinio, 1-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]etil)-1-metilpirrolidinio, 1-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]propil)-1-metilpirrolidinio, 1-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]etil)-3-metil-1H-imidazol-3-io, 1-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]propil)-3-metil-1H-imidazol-3-io, 4-(2-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]etil)-4-metilmorfolin-4-io, 4-(3-[[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]amino]propil)-4-metilmorfolin-4-io, 2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]-N,N,N-trimetiletanamonio, 1-(2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil)-1-metilpirrolidinio, 1-(2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil)-1-metilpiperidinio, 4-{2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil}-4-metilmorfolin-4-io, 1-(2-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etoxi]etil)-3-metil-1H-imidazol-3-io, 4-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-4-metilmorfolin-4-io, 4-[3-(6-amino-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)propil]-4-metilmorfolin-4-io, 3-(4-amino-1H-indol-1-il)-N,N,N-trimetilpropan-1-amonio, 1-(3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil)-3-metil-1H-imidazol-3-io, 4-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil]-1,1-dimetilpiperazin-1-io, 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-N,N,N-trimetilpirrolidin-2-amonio, 1-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)propil]-N,N,N-trimetilpirrolidin-2-amonio, 4-{2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]}-N,N,N-trimetilmorfolin-2-etanamonio, 4-{2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]}-N,N,N-trimetilmorfolin-2-metanamonio, 4-{2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]}-N,N,N-dietilmetilmorfolin-2-etanamonio, 4-(2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]}-N,N,N-dietilmetilmorfolin-2-metanamonio, 4-(2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]}-N,N,N-morfolin-2-etan-1-metilpirrolidinio, 4-(2-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]}-N,N,N-morfolin-2-metan-1-metilpirrolidinio, 4-[3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil]-N,N,N-trimetilmorfolin-2-etanamonio, 4-[3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil]-N,N,N-trimetilmorfolin-2-metanamonio, 4-[3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil]-N,N,N-dietilmetilmorfolin-2-etanamonio, 4-[3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil]-N,N,N-dietilmetilmorfolin-2-metanamonio, 4-[3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil]-N,N,N-morfolin-2-etan-1-metilpirrolidinio, 4-[3-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)]propil]-N,N,N-morfolin-2-metan-1-metilpirrolidinio, 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-N,N,N-tri-metilpiperidin-3-amonio, 1-[3-(4-  
20 amino-1H-indol-1-il)propil]-N,N,N-trimetilpiperidin-3-amonio, 1-[2-(4-amino-1H-indol-1-il)etil]-N,N,N-trimetilpiperidin-4-amonio, 1-[3-(4-amino-1H-indol-1-il)-propil]-N,N,N-tri-metilpiperidin-4-amonio.
9. Procedimiento para sintetizar un 4-aminoindol catiónico de fórmula general (I), tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, a partir de un indol de fórmula (II):
- 40



en la cual los radicales R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub>, independientemente entre sí, se eligen entre: un átomo de hidrógeno, halógenos elegidos entre flúor, cloro y bromo, y radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, carboxilo (-COOH) o alcóxicarbonilo  
45 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), comprendiendo dicho procedimiento al menos las etapas siguientes, en este orden:

- alquilación del nitroindol para sustituir el átomo de nitrógeno del núcleo de indol con un grupo hidroxialquilo,
- sustitución del grupo hidroxilo del hidroxialquilo con un grupo sulfonilo usando un haluro de alquilsulfonilo o un  
50 haluro de tosilo,
- sustitución del grupo sulfonilo con un aminoalcóxido para obtener el radical catiónico o con una amina para obtener un precursor del radical catiónico,

- si la sustitución se llevó a cabo con una amina, cationización del precursor,
- reducción del grupo nitro.

5

10. Uso de un 4-aminoindol catiónico de fórmula (I), tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como copulante para el teñido de fibras queratínicas, especialmente fibras queratínicas humanas tales como los cabellos.

10 11. Composición cosmética de teñido que comprende, en un medio de teñido adecuado, al menos un 4-aminoindol catiónico de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada porque** es una composición lista para el uso que comprende al menos un agente oxidante elegido entre peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, bromatos de metales alcalinos, persales, perácidos y enzimas oxidasas.

13. Procedimiento de teñido de fibras queratínicas, **caracterizado porque** la composición de acuerdo con la reivindicación 11 se aplica sobre dichas fibras, durante un tiempo suficiente para desarrollar la coloración deseada en presencia de un agente oxidante, aplicándose el agente oxidante antes, simultáneamente o después de la composición.

14. Dispositivo de varios compartimentos, en el que un primer compartimento contiene la composición cosmética para el teñido de fibras queratínicas tal como se define en la reivindicación 11, y un segundo compartimento contiene un agente oxidante.

25