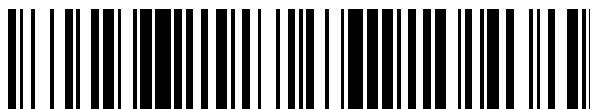


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 368**

51 Int. Cl.:

C07D 311/72	(2006.01) A61Q 19/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 407/12	(2006.01)	
C07D 409/12	(2006.01)	
C07D 495/04	(2006.01)	
A61K 8/49	(2006.01)	
A61K 31/353	(2006.01)	
A61Q 3/00	(2006.01)	
A61Q 19/00	(2006.01)	
A61Q 19/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008** **E 08761477 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 2159223**

54 Título: **Compuestos 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos y su uso como reguladores de la pigmentación**

30 Prioridad:

15.06.2007 ES 200701663
17.03.2008 US 37085 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.06.2014

73 Titular/es:

LIPOTEC, S.A. (100.0%)
POLÍGONO INDUSTRIAL CAMI RAL. C/ ISAAC
PERAL Nº 17
08850 GAVÁ-BARCELONA, ES

72 Inventor/es:

MESSEGUER PEYPOCH, ÁNGEL;
FERRER MONTIEL, ANTONIO;
CEBRIÁN PUCHE, JUAN;
ALMIÑANA DOMENECH, NURIA y
CARREÑO SERRAÍMA, CRISTINA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 468 368 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).

DESCRIPCION

Compuestos 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos y su uso como reguladores de la pigmentación.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen estos compuestos para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, cabello y/o uñas, preferentemente para la atenuación del grado de pigmentación de la piel y el cabello o para el tratamiento de las manchas de las uñas o para la fotoprotección de la piel, cabello y uñas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La modificación de la pigmentación natural de la piel es un hecho deseable por diversos motivos para muchas personas en América, Asia o Europa. Entre las razones para modificar el color natural de la piel se encuentran la búsqueda de una piel más clara como modelo de belleza y la eliminación o atenuación de manchas en la piel tales como pecas o lentigos.

Disfunciones en el mecanismo de producción de la melanina, debidas a agresiones externas, exposición a radiación UV, inflamaciones, perturbaciones hormonales, embarazo (melasma), fotoenvejecimiento o envejecimiento inducen la hiperpigmentación y aparición de manchas marrones, particularmente en forma de pecas, lentigos solares o seniles.

El color de la piel y del cabello se debe a una serie de procesos celulares realizados por los melanocitos. Los melanocitos son células de origen neuroectodérmico que se encuentran unidas por dendritas a las células de la capa basal de la epidermis en proporción de aproximadamente un melanocito por cada diez células basales, independientemente de la raza. La función principal del melanocito es la de sintetizar la melanina a través de fenómenos de interacción celular y hormonal.

La melanina es un pigmento oscuro que se encuentra en la piel, el pelo, los ojos y ciertas células nerviosas y que protege al cuerpo de los efectos dañinos de la radiación ultravioleta. Existen dos tipos de pigmentos de melanina, la eumelanina y la feomelanina. La eumelanina es negra, mientras que la feomelanina adopta un color más claro, entre rojizo y amarillo. La tonalidad de la piel y del cabello está determinada por la proporción de uno u otro tipo de pigmento. Estos pigmentos se acumulan en los melanosomas del citoplasma del melanocito y son transportados por los melanosomas a las dendritas donde se inyectan en el citoplasma de las células basales. De esta manera se produce una distribución homogénea de melanina en la capa basal de la epidermis dando una pigmentación uniforme de la piel [Hearing V.J. (1999) "Biochemical control of melanogenesis and melanosomal organization" J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 4:24-28]. Del mismo modo, el color del pelo está en función de la cantidad y la calidad de la melanina situada en la corteza del tallo capilar. Dicha melanina está producida por los melanocitos situados en la base de la raíz y depende de factores hereditarios, hormonales, nutricionales, etc. Con los años la cantidad de melanina de los cabellos disminuye, debido a la disminución de la actividad de los melanocitos, justificando el blanqueamiento del cabello (canas).

Así pues, el color de la piel y del cabello humano está relacionado directamente con el tamaño, configuración, tipo, color y distribución de estos melanosomas. Los melanosomas se componen, entre otras cosas, de melanina y melanoproteína, que es un producto de la interacción con la enzima tirosinasa. La tirosinasa es una glicoproteína localizada en la membrana de los melanosomas y que cataliza los dos primeros pasos en la formación del pigmento, es decir, la orto-hidroxilación del amino ácido tirosina que produce L-dopa y la oxidación de ésta para dar dopaquinona [Hearing V.G. y Tsukamoto K. (1991) "Enzymatic control of pigmentation in mammals" FASEB J. 5:2902-2909].

Dependiendo de los niveles de cisteína y/o de los compuestos con grupos sulfhidrilos en el interior de los melanosomas, la dopaquinona reacciona en un proceso de eumelanogénesis o de feomelanogénesis. Si los niveles de cisteína son bajos, la dopaquinona se convierte en eumelanina por procesos de auto-oxidación. Si los niveles de cisteína son elevados, la dopaquinona se combina con la cisteína para formar cisteinil-dopa, que ulteriormente se modifica para generar feomelanina.

La pigmentación melánica de la piel se puede dividir en varios componentes causales: 1) la melanina cutánea generada de acuerdo a programas genéticos en ausencia de exposición a rayos ultravioletas (color constitutivo de la piel) y 2) las reacciones de bronceado inmediato y retardado inducidas por la exposición directa de la piel a la radiación UV (color de la piel facultativo). Los cambios de color facultativo son consecuencia de la interacción entre la luz solar, hormonas y la capacidad de bronceado, siendo ésta dependiente de la constitución genética de cada individuo.

Todos los seres humanos, independientemente del color de su piel y de su cabello, poseen aproximadamente la misma cantidad de melanocitos epidérmicos en un área anatómica dada. Las diferencias étnicas de color se deben a

diferencias en las propiedades de los melanosomas y no a la cantidad de melanocitos. También hay que considerar que la distribución de melanocitos no es uniforme en toda la piel y que hay aproximadamente el doble de melanocitos en las áreas expuestas que en las áreas no expuestas.

- 5 Durante la vida de una persona se producen cambios aparentes en la coloración de la piel y así por ejemplo surgen manchas en la piel del rostro, cuello, escote y manos de las personas de edad avanzada que son claros signos del envejecimiento [Piérard G.E., Piérard-Franchimont C., Laso Dosal F., Ben Mosbah T., Arrese Estrada J., Rurangirwa A., Dowlati A. y Vardar M. (1991) "Pigmentary changes in skin senescence" *J. Appl. Cosmetol.* 9:57-63]. Este cambio en el número de melanocitos epidérmicos dependiente de la edad se ha cuantificado en un descenso de hasta un
- 10 10% en las áreas no expuestas de la piel por década de vida. En las áreas expuestas la reducción en el número de melanocitos es menor, debido al efecto estimulante de la radiación UV en la población de melanocitos. Asimismo, la sobreexposición continuada a la radiación UV provoca en la piel un envejecimiento acelerado, conocido como fotoenvejecimiento, que se caracteriza por la aparición a una edad mucho más temprana de los signos de envejecimiento de la piel, entre ellos la aparición de manchas en aquellas áreas de la piel sobreexpuestas a la radiación UV [Stefanaki C., Stratigos A. y Katsambas A. (2005) "Topical retinoids in the treatment of photoaging" *J. Cosmet. Dermatol.* 4:130-134].

Con frecuencia sucede que un área de la piel de un individuo la densidad de melanina dentro de los melanocitos es mayor que en las zonas circundantes y como consecuencia el individuo posee un color del área afectada más

20 oscuro que el resto. Estas áreas se conocen como áreas de hiperpigmentación. Entre las causas de hiperpigmentación se encuentran alteraciones hormonales, melasma, lentigo, piebaldismo, la enfermedad de Addison, hipersensibilidad a la radiación ultravioleta debida a agentes que favorecen la acción de la radiación (fototóxicos), o la hiperpigmentación como consecuencia de una lesión inflamatoria. A este último tipo de hiperpigmentación pertenecen las manchas asociadas al acné, eccemas, cicatrices o depilación y que son manchas

25 que pueden durar incluso varios años.

También sucede que existen áreas de la piel de un individuo que poseen densidades de melanina inferiores a la de las zonas circundantes. Dicho tipo de manchas hipopigmentadas se conoce como vitiligo [Dooley T.P. (1994) "Recent advances in cutaneous melanoma oncogenesis research" *Onco. Res.* 6:1-9; Benmaman O. y Sanchez J.L. (1988) "Treatment and camouflaging of pigmentary disorders" *Clin. Dermatol.* 6:50-61; Schallreuter K.U. (1997) "Epidermal adrenergic signal transduction as part of the neuronal network in the human epidermis" *J. Invest. Dermatol.* 2:37-40]. Aunque sería deseable poder restablecer la pigmentación en las áreas afectadas por vitiligo con aplicaciones tópicas, se ha demostrado que esta aproximación es extremadamente difícil en la mayoría de los

30 sujetos que padecen vitiligo. Una alternativa a la fototerapia con rayos UVA o al empleo de maquillaje cosmético del área afectada con lociones de dihidroxiacetona [Benmaman O. y Sanchez J.L. (1988) "Treatment and camouflaging of pigmentary disorders" *Clin. Dermatol.* 6:50-61] es la reducción del grado de pigmentación de la piel no afectada circundante para reducir el contraste entre ambas zonas.

Las irregularidades en la pigmentación de la piel también pueden ser causadas por la exposición a factores ambientales. La exposición de la piel, especialmente la caucásica, a la radiación ultravioleta, particularmente la UVB, promueve la síntesis de la tirosinasa endógena, resultando en un incremento de la melanogénesis y por tanto en un bronceado de la piel. Sin embargo, la exposición persistente a la radiación UVB puede resultar en la formación de lesiones hiperpigmentadas cancerosas o melanomas [Dooley T.P. (1994) "Recent advances in cutaneous melanoma oncogenesis research" *Onco. Res.* 6:1-9] así como a manchas hiperpigmentadas no malignas debidas al

40 fotoenvejecimiento.

Además, existe una necesidad de mercado consistente en agentes despigmentantes para aclarar el color natural de la piel, debido a que un color de piel más claro es percibido como más deseable por algunos sujetos de piel oscura en distintos países y razas debido a motivos sociológicos o psicológicos [Dooley T.P. (1997) "Is there room for a moderate level of regularity oversight?" en "Drug Discovery Approaches for Developing Cosmeceuticals: Advanced Skin Care and Cosmetic Products", Ed. Hori W, Capítulo 1.4, *International Business Communications*, Southborough, Mass, USA; Dooley T.P. (1997) "Topical skin depigmentation agents: Current products and discovery of novel inhibitors of melanogenesis" *J. Dermatol. Treat.* 8:275-279].

50

Del mismo modo, dentro de los cánones de belleza establecidos en la mayoría de países y razas, el vello facial en las mujeres (conocido como hirsutismo) no es deseable, especialmente el vello facial oscuro, así como tampoco lo es el vello corporal. A pesar de que distintas tecnologías como la depilación o el tratamiento con láser permiten eliminar el vello facial o corporal de manera relativamente eficaz, dichos tratamientos suelen ser dolorosos o de elevado coste, por lo que existe una necesidad de agentes despigmentantes que permitan aclarar el color del vello

60 de manera sencilla y eficaz.

Para modificar el grado de pigmentación, es posible incluso inhibir la distribución de melanina en las capas de células epidermales o provocar la degradación de la melanina mediante inhibidores de la melanogénesis que interaccionan con la enzima tirosinasa o alguna otra enzima que intervenga en la melanogénesis.

65

Existe una fuerte demanda de agentes despigmentantes que permitan restablecer manchas o pecas a un color

normal de la piel y por tanto que permitan disminuir los signos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento. Durante mucho tiempo la despigmentación o aclaración de la piel se ha logrado usando productos muy potentes tales como hidroquinonas o derivados suyos, en particular sus éteres tales como monometiléter y monoetiléter. Estos compuestos, aunque muestran cierta eficacia, presentan efectos adversos debidos a su toxicidad que los hacen incluso peligrosos. Así por ejemplo, la hidroquinona es irritante y citotóxica para los melanocitos, provoca una hipopigmentación irreversible aumentando consecuentemente la fotosensibilización de las áreas de la piel expuestas a la radiación UV y ha mostrado indicios de mutagenicidad [Glatt H., Padykula R., Berchtold G.A., Ludewig G., Platt K.L., Klein J. y Oesch F. (1989) "Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics" *Environ Health Perspect* 82:81-89; Glatt H.R. (1990) "Endogenous mutagens derived from amino acids." *Mutat. Res.* 238:235-243] y en consecuencia su uso está prohibido en algunos países y limitado legalmente en otros a concentraciones inferiores al 2%. Otro de los activos despigmentantes más extendido es el ácido kójico y su familia de derivados. Sin embargo, dicho compuesto no está libre de problemas, ya que se han documentado reacciones alérgicas tras su uso continuado [Nakagawa M., Kawai K. y Kawai K. (1995) "Contact allergy to kojic acid in skin care products" *Contact Dermatitis* 42:9-13] y, además, el compuesto es inestable en solución, lo que dificulta la fabricación de las composiciones que lo contienen.

Otros compuestos químicos bastante agresivos que se han probado como agentes despigmentantes son peróxidos, ácidos, sales de mercurio, formaldehído o compuestos tiolados. Muchos de estos compuestos poseen un olor bastante punzante y/o desagradable, lo cual los hace inservibles para su comercialización en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

También se han propuesto retinoides y corticosteroides tópicos como agentes blanqueantes, si bien han fallado en proporcionar una respuesta favorable. Asimismo, se utiliza la arbutina y sus derivados, aunque sólo son inhibidores marginales de la tirosinasa y no presentan mucha biodisponibilidad. Otros agentes despigmentantes ampliamente utilizados son la vitamina C y sus derivados como por ejemplo la sal magnésica de ascorbil-2-fosfato (MAP) o la sal sódica de ascorbil-2-fosfato (NAP), aunque presentan básicamente los mismos inconvenientes de inestabilidad en las formulaciones que los descritos para el ácido kójico.

Otras composiciones propuestas recientemente utilizan extractos de productos naturales, algunos de los cuales se han utilizado como blanqueantes durante siglos en Asia o en Europa, como extractos de limón, naranja, ginkgo, pepino, geranio, gayuba, algarroba, canela, mejorana, romero, clavo, mora o regaliz. La variedad de ingredientes activos en los extractos de estos productos naturales y las posibles reacciones alérgicas de los productos naturales limitan en ocasiones la utilidad de estos agentes naturales.

El uso de la mayoría de los compuestos blanqueantes o despigmentantes ya sea para tratar áreas hiperpigmentadas o de áreas próximas a áreas hiperpigmentadas, por razones estéticas para aclarar el color natural de la piel, tiene el efecto colateral de aumentar el riesgo de daño debido a la radiación UV, ya que disminuye la cantidad de melanina producida por los melanocitos. La melanina es el fotoprotector de la piel, ya que disipa en forma de calor más del 99,9% de la radiación UV absorbida [Meredith P. and Riesz J. (2004) "Radiative Relaxation Quantum Yields for Synthetic Eumelanin" *Photochem. Photobiol.* 79:211-216]. Esto quiere decir que menos del 0,1% de la radiación absorbida puede generar radicales libres, que son los agentes que causan el daño directo o indirecto al ADN y, por lo tanto, del fotoenvejecimiento. Los sectores cosmético y farmacéutico compensan esta desprotección inherente al uso de agentes blanqueantes o despigmentantes mediante la adición de sustancias fotoreactivas o filtros solares a sus formulaciones. Los filtros solares protegen la piel de la radiación UVB, que puede provocar quemaduras, y de la radiación UVA, que provoca daño a la piel a largo plazo y provoca el envejecimiento o fotoenvejecimiento acelerado. Los filtros solares se clasifican en 1) filtros químicos que contienen compuestos químicos que absorben la radiación UV y la emiten en forma de radiación a baja energía que no es dañina para la piel, 2) filtros físicos que contienen materiales opacos que reflejan la radiación UV o 3) filtros biológicos que previenen la formación de radicales libres y mejoran el sistema inmunológico cutáneo. Sin embargo, muchas de estas sustancias son potencialmente irritantes, sensibilizantes o tóxicas, su uso está regulado e incluso limitado o prohibido en distintos países. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos blanqueantes o despigmentantes con eficacia fotoprotectora intrínseca que permita reducir el uso de fotoprotectores adicionales.

Así pues, existe la necesidad de desarrollar nuevas moléculas más seguras, más estables químicamente y/o que presenten mayor eficacia que las sustancias conocidas en el estado de la técnica para tratar aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, cabello y/o uñas en las que sea deseable una regulación o una disminución de la cantidad de melanina producida por los melanocitos.

El solicitante de la presente invención ha descubierto que los 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos son capaces de reducir la cantidad de melanina producida por los melanocitos mediante la inhibición de la enzima tirosinasa.

Se conocen en el estado de la técnica, EP 0655239 A1, composiciones de fármacos anticancerígenos que contienen 2,2-dialquilcromanos 6,7-disustituidos o 2,2-dialquilcromenos 6,7-disustituidos como agentes antiradicalarios.

El documento JP 2001-002558 describe composiciones cosméticas de 2,2-dialquilcromanos 6,7-disustituidos o

2,2-dialquilcromenos 6,7-disustituidos con grupos hidroxilo, metoxi o 2-trifluoroetoxi que tienen un efecto blanqueante y de aumento de la permeabilidad de la barrera epidérmica debido a que estos compuestos inhiben la melanogénesis y la secreción sebácea en la piel.

5 Los documentos EP 1430879 A2, EP 1430933 A2 y EP 1336403 A1 describen el uso de 2,2-dialquilcromanos 6,7-disustituidos o 2,2-dialquilcromenos 6,7-disustituidos con grupos hidroxilo, metoxi o 2-trifluoroetoxi en composiciones cosméticas desodorantes o antitranspirantes, en composiciones para el tratamiento de la caída del cabello y en composiciones con actividad antiinflamatoria respectivamente.

10 En las solicitudes de patente EP 1002533 A1 y EP 1430882 A2 se describen composiciones cosméticas o dermatológicas de 2,2-dimetilcromanos 6,7-disustituidos con grupos hidroxilo, metoxi o 2-trifluoroetoxi, solos o en combinación con otros antioxidantes respectivamente. Los documentos EP 1634576 A1 y EP 1343465 A2 describen, entre otras composiciones cosméticas, composiciones de 6-hidroxilo-7-metoxi-2,2-dimetilcromano (Lipochroman-6 comercializado por Lipotec S.A.) o 6-hidroxilo-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno en combinación con enzimas reparadoras del ADN.

15 También se conoce el uso del Lipochroman-6 como agente antioxidante inhibidor de la peroxidación lipídica en composiciones cosméticas o dermatológicas [Puig A. (2002) "Synthetic actives for cosmetic applications" *Speciality Chemicals Magazine* 2002, 22(10):16-17]. Asimismo, el Lipochroman-6 actúa como capturador de especies radicalarias oxígeno-reactivas [Sanvicens N., Gomez-Vicente V., Masip I., Messeguer A. y Cotter T.G. (2004) "Oxidative stress-induced apoptosis in retinal photoreceptor cells is mediated by calpains and caspases and blocked by the oxygen radical scavenger CR-6" *J. Biol. Chem.* 279(38):39268-39278] e inhibidor de la nitración de la tirosina por peroxinitritos [Cebrian J., Messeguer A., Facino R.M. y Garcia Anton J.M. (2005) "New anti-RNS and -RCS products for cosmetic treatment" *Int. J. Cosm. Science* 27(5):271-278], que son procesos relacionados con el envejecimiento de la piel.

20 Asimismo, el documento EP 1267813 A2 describe composiciones cosméticas de Lipochroman-6 como inhibidor de la metaloproteasa de matriz MMP-1. Los documentos WO 01/82888 A1, WO 02/05778 A1 y WO 02/47655 A1 describen composiciones de Lipochroman-6, sólo o en combinación con otros compuestos, donde el Lipochroman-6 es un inhibidor de la NO-sintasa. En particular, en el documento WO 01/82888 se describe también el uso de sus composiciones para inhibir la melanogénesis inducida por la radiación ultravioleta y/o el tratamiento de desórdenes de tipo hipermelanoso.

30 Ninguno de los documentos citados anteriormente describe 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos con un grupo éster o tioéster de 3 a 24 átomos de carbono (C₃-C₂₄), y que son derivados modificados químicamente del 6-hidroxilo-7-metoxi-2,2-dimetilcromano.

40 Tan solo se conocen en el estado de la técnica los compuestos 6-heptiloxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno y 6-lauroil-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno obtenidos a partir del 6-hidroxilo-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno. Sin embargo, no se conocen los análogos 6-heptiloxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromano, ni 6-lauroil-7-metoxi-2,2-dimetilcromano.

Así pues es objeto de la presente invención la síntesis de 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos con un grupo éster o tioéster de 3 a 24 átomos de carbono (C₃-C₂₄).

45 Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha descubierto también que estos compuestos tienen una mayor actividad despigmentante que los compuestos conocidos en el estado de la técnica, y en particular que los compuestos 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos con grupos hidroxilo, metoxi o 2-trifluoroetoxi, con eficacia fotoprotectora intrínseca.

50 No existe ningún indicio en el estado de la técnica de que la esterificación o tioesterificación deban incrementar la eficacia despigmentante, por lo que un experto en la materia no podría deducir la naturaleza de las modificaciones requeridas en los cromanos para potenciar su capacidad blanqueante.

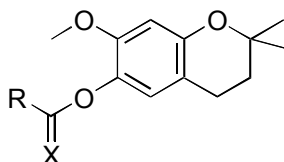
55 Así pues, la presente invención proporciona una solución novedosa a las necesidades existentes y comprende el descubrimiento de 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituidos con un grupo éster o tioéster de 3 a 24 átomos de carbono (C₃-C₂₄) capaces de tratar aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, cabello y/o uñas que requieran la regulación del grado de pigmentación de manera más eficaz y segura que los compuestos blanqueantes ya conocidos en el estado de la técnica.

60 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, cabello y/o uñas, que comprende la aplicación en la piel, cabello y/o uñas de un mamífero de un 7-metoxi-2,2-dimetilcromano 6-sustituido. El objeto de la presente invención es también una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un 7-metoxi-2,2-dimetilcromano 6-sustituido de fórmula (I) y un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

Dentro de la descripción de la presente invención, los términos “blanqueante” y “despigmentante” se utilizan indistintamente a lo largo de este documento.

- 5 Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto 7-metoxi-2,2-dimetilcromano 6-sustituido según la fórmula general (I):



10 (I)

donde X se selecciona del grupo formado por O o S; y

15 R es un grupo alifático con de 2 a 23 átomos de carbono (C_2 a C_{23}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo cíclico.

Son estructuras preferidas de los compuestos representados en la fórmula general (I) aquellas donde R es un grupo alifático lineal, saturado o insaturado, con de 2 a 23 átomos de carbono (C_2 a C_{23}) o R es un grupo cíclico alicíclico, un grupo cíclico aromático o un grupo cíclico heterocíclico.

20 Son estructuras preferidas de los compuestos representados en la fórmula general (I) aquellas donde X es O.

En particular son estructuras preferidas aquellas donde  es un grupo alifático seleccionado del grupo formado por *tert*-butanoilo, 2-metilhexanoilo, hexanoilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo o linoleoilo.

Adicionalmente, son estructuras preferidas aquellas donde  es un grupo cíclico alicíclico, aromático o heterocíclico seleccionado del grupo formado por -CO-(CH₂)₀₋₆-fenilo, -CO-(CH₂)₀₋₆-(1-naftilo), -CO-(CH₂)₀₋₆-(2-naftilo), -CO-(CH₂)₀₋₆-CH(fenilo)₂, -CO-(2-fluorofenilo), -CO-ciclohexilo, α-lipoilo, L-prolil, D-prolil, biotinilo -CO-(4-imidazolilo), -CO-(2-piridilo), -CO-(2-tienilo), -CO-(2-furilo) o -CO-(3-furilo).

En el contexto de la presente invención, el término “grupo alifático” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, lineal o ramificado.

35 El término “grupo hidrocarbonado” se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos alquilo, alquenoilo y alquinilo.

El término “grupo alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término “grupo alquenoilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado, lineal o ramificado, con uno o más enlaces doble carbono-carbono, tal como por ejemplo y sin sentido limitativo el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

El término “grupo alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado no saturado, lineal o ramificado con uno o más enlaces triple carbono-carbono.

El término “grupo cíclico” se refiere a un anillo cerrado hidrocarbonado, que puede ser clasificado como grupo alicíclico, aromático o heterocíclico.

El término “grupo alicíclico” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico con propiedades parecidas a grupos alifáticos, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

55 El término “grupo aromático” o el “grupo arilo” se refieren a un grupo hidrocarbonado aromático mono o policíclico o a un grupo aralquilo.

El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos aromáticos, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)₂ y similares.

- 5 El término "grupo heterocíclico" se refiere a un anillo cerrado hidrocarbonado, en el que uno o más de uno de los átomos del anillo es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, o a un grupo heteroalquilo.

- 10 El término "grupo heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

- 15 Como se entiende en esta área técnica, un alto grado de sustitución no es únicamente tolerado, sino que es aconsejado. Así, puede existir sustitución tal como se define en las reivindicaciones en los compuestos de la presente invención. Con el fin de simplificar la presente descripción de la invención, los términos "grupo" y "bloque" se utilizarán para diferenciar entre especies químicas que permiten sustitución o que pueden ser sustituidas ("grupo"), y aquellas que no permiten sustitución o que no pueden ser sustituidas ("bloque"). Por ejemplo, y a menos que se indique algo diferente, la expresión "grupo alifático" incluirá no únicamente sustituyentes alifáticos, sino también sustituyentes alifáticos que contengan otros sustituyentes conocidos en el estado de la técnica, tales como hidroxilo, alcoxi, amino, carboxilo, átomos de halógeno, ciano, nitro, alquilsulfonilo, y otros. De este modo, "grupo alifático" incluye grupos éteres, haloalquilos, alcoholes, tioles, carboxilos, aminas, hidroxialquilos, sulfoalquilos, guanidinos, y otros. Por otro lado, la expresión "bloque alifático" se limita únicamente a la inclusión de sustituyentes alifáticos, tales como propilo, isobutilo, octilo, decilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, oleilo, linoleilo y similares.

- 25 Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados por esta invención. El término "sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables" incluye las sales habitualmente utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean metálicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, oleato, trifluoroacetato, oxalato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M., Bighley L.D. y Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19].

- 40 La síntesis de los compuestos objeto de la presente invención puede realizarse según métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo por reacciones de esterificación o tioesterificación a partir de 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromano y del compuesto de fórmula general (II), que es el ácido o tioácido del correspondiente grupo alifático o cíclico o un derivado reactivo de éstos.



(II)

- 45 donde X se selecciona del grupo formado por O o S;
R es un grupo alifático con de 2 a 23 átomos de carbono (C₂ a C₂₃) lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo cíclico; y
Z es un grupo OH libre, un derivado reactivo de éste o un halógeno.

- 50 Por ejemplo, un método de obtención de los compuestos de fórmula general (I) es aquel en el cual se hace reaccionar un fragmento del compuesto de fórmula general (I) que posee un grupo hidroxilo libre o un derivado reactivo de éste, con un fragmento complementario de fórmula general (II), que posee un grupo carboxilo o tiocarboxilo o un derivado reactivo de éstos, con la consecuente formación de un enlace éster o tioéster, y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace éster o tioéster, si los hubiera, convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes. Ejemplos de grupos protectores, su introducción y su eliminación pueden encontrarse descritos en la literatura [Greene T.W. y Wuts P.G.M. (1981) en "Protective groups in organic síntesis", John Wiley & Sons, New York, USA; Atherton E. y Sheppard R.C. (1984) en "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", IRL Press Oxford University, UK].
- 60 El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

Los compuestos de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden administrarse para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, cabello y/o uñas por cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción de los mismos en el cuerpo de un mamífero, preferentemente en el ser humano,

en forma de composición que los contiene. En este sentido, la invención proporciona composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia [Wilkinson J.B. y Moore R.J. (1982) en *“Harry’s Cosmetology”*, Longman Scientific & Technical, London, UK; Faulí i Trillo C. (1993) *“Tratado de Farmacia Galénica”* Luzán 5, S.A. Eds, Madrid].

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes sólidos minerales como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón y/o maltodextrina entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su aplicación tópica o transdérmica como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite o silicona/agua, emulsiones del tipo aceite o silicona/agua/aceite o silicona, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, soluciones hidroalcohólicas, geles, linimentos, sueros, jabones, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices o vaporizadores o aerosoles (“sprays”), incluyendo las formulaciones de permanencia (“leave on”) y las de enjuagado (“rinse-off”), así como pueden ser incorporadas mediante técnicas conocidas por expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo toallitas, hidrogeles, parches adhesivos (o no adhesivos) o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como por ejemplo y sin sentido limitativo fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes o correctores de ojeras entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse a productos para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de las uñas tales como por ejemplo y sin sentido limitativo esmaltes, lociones quitaesmaltes o lociones quitacutículas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden administrarse además de por tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo por vía oral, nasal, parenteral o rectal, para lo cual incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término “parenteral” incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo y sin sentido limitativo intravenosas, intramusculares, espinales, intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el *“Tratado de Farmacia Galénica”*, C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los compuestos de la presente invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, en particular en forma de cosméticos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, jaleas o gelatinas así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En particular, los compuestos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, como por ejemplo y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja o ser incorporados en barritas dietéticas. Los compuestos de la presente invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y/o colorantes comunes en el sector alimentario.

Los compuestos de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar previamente en vehículos y/o en sistemas de liberación sostenida cosméticos o farmacéuticos como liposomas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas, así como en esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Las formulaciones de liberación controlada pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica incluyendo los parches adhesivos, o por vía oral, parenteral, rectal o implantación subcutánea o por implantación directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los compuestos de la invención. La cantidad de compuesto contenida en la formulación de liberación controlada dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del compuesto de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se utilizan en las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención a unas concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida entre el 0,0000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0,00001% (en peso) y el 10% (en peso) y más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).

La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los compuestos según la invención o de sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables que debe administrarse para la regulación de la cantidad de melanina, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, el grado de pigmentación, la ruta y frecuencia de administración y en particular de la naturaleza de los compuestos que se utilicen.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente empleados en composiciones para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, cabello y/o uñas tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes inhibidores de la síntesis de melanina, otros agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes anti-envejecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes anti-glicación, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de reducir o eliminar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, bactericidas, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de prevenir o inhibir su degradación, como por ejemplo agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes anti-prurito, agentes para el tratamiento de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y/o filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral, activos contra los rayos ultravioleta A y B) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los compuestos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los compuestos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en *CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Eleventh Edition (2006)*.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con filtros solares (bloqueadores de radiación UVA o UVB) para prevenir la repigmentación, para proteger la piel de la exposición al sol o del bronceado inducido por la exposición al sol o para aumentar su capacidad de reducir la cantidad de melanina de la piel y su acción despigmentante.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinación con agentes descamantes capaces de promover la exfoliación de la piel con el fin de conseguir una mayor eficacia en el tratamiento despigmentante. Ejemplos de agentes descamantes incluyen el empleo de alfa-hidroxiácidos, como por ejemplo y sin sentido limitativo ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y/o ácido mandélico entre otros, beta-hidroxiácidos, como por ejemplo y sin sentido limitativo ácido salicílico y sus derivados, así como el empleo de urea y sus derivados, resveratrol, *N*-acetilglucosamina, ácido jasmónico y sus derivados, ácido cinámico, ácido gentísico, oligofucosas, extracto de *Saphora japonica*, detergentes y/o enzimas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, sultainas, extracto de papaya, bromelaína, extracto de piña, extracto de calabaza y/o extracto de batata entre otros.

Los compuestos objeto de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de los grupos R y X en la fórmula general (I). Aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol o isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol, o en cualquier combinación de ellos o de ellos con agua.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía oral o por vía tópica o transdérmica y pueden presentarse en cualquier forma de administración, por ejemplo, sólida, líquida o semisólida, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid]. Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los compuestos de la presente invención, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona, alcohol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión como por ejemplo y sin sentido limitativo inyecciones por presión de oxígeno, con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo.

Los compuestos de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse a tejidos para la confección de prendas que estén en contacto directo con la piel del cuerpo, de modo que liberen los compuestos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido o bien por la fricción de la prenda con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Ejemplos de prendas, tejidos y medios de inmovilización de los compuestos a los tejidos, entre los que se encuentran la microencapsulación, pueden encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules" HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242:55-62]. Las prendas preferidas de la presente invención son las vendas, gasas, medias, calcetines, guantes o manguitos para los brazos y antebrazos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto con actividad despigmentante como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Achillea millefolium*, *Aloe vera*, *Aradirachta indica*, *Asmuna japonica*, *Autocarpus incisus*, *Bidens pilosa*, *Broussonetia papyrifera*, *Chlorella vulgaris*, *Cimicifuga racemosa*, *Embllica officinalis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Ilex purpurea*, *Ligusticum lucidum*, *Ligusticum wallichii*, *Mitracarpus scaber*, *Morinda citrifolia*, *Morus alba*, *Morus bombycis*, *Naringi crenulata*, *Prunus domesticus*, *Pseudostellariae radix*, *Rumex crispus*, *Rumex occidentalis*, *Sapindus mukurossi*, *Saxifragia sarmentosa*, *Scutellaria Galericulata*, *Sedum sarmentosum Bunge*, *Stellaria medica*, *Triticum Vulgare*, *Uva ursi* o *Whitania somnifera* entre otros, y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación con actividad despigmentante como por ejemplo y sin sentido limitativo Lipochroman-6 [INCI: Dimetilmetoxy Chromanol] (6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromano) comercializado por Lipotec, Actiwhite™ LS9808 [INCI: Agua, Glicerina, Dialaurato de sacarosa, Polisorbato 20, extracto de *Pisum sativum* (Guisante)] (agua, glicerina, dilaurato de sacarosa, polisorbato 20, extracto de *Pisum sativum*) o Dermawhite® NF LS9410 [INCI: Manitol, Arginina HCl, Fenilalanina, EDTA de disodio, Citrato sódico, Ácido kójico, Ácido cítrico, Extracto de levadura] (manitol, arginina HCl, fenilalanina, EDTA de disodio, citrato de sodio, ácido kójico, ácido cítrico, extracto de levadura) comercializados por Laboratoires Serobiologiques, Lumiskin™ [INCI: Triglicérido caprílico/cáprico, Diacetil-Boldina] (triglicérido caprílico/cáprico, diacetilboldina), Melaclear™ [INCI: Glicerina, Agua, Ditiactanediol, Ácido glucónico, Sutilainas, Beta-caroteno] (glicerina, agua, ditiactanediol, ácido glucónico, sutilainas, beta-caroteno) o Etioline™ [INCI: Glicerina, Butilenlicol, Extracto de hoja de *Arctostaphylos uva ursi*, Extracto de *Mitracarpus scaber*] (glicerina, butilenglicol, extracto de hoja de *Arctostaphylos uva ursi*, extracto de *Mitracarpus scaber*) comercializados por Sederma, Sepiwhite™ MSH [INCI: UndecilenoilFenilalanina] (undecilenoilfenilalanina) comercializado por Seppic, Achromaxyl [INCI: Agua, Extracto de *Brassica napus*] (agua, extracto de *Brassica napus*) comercializado por Vincience, Gigawhite™ [INCI: Agua, Glicerina, Extracto de *Malva sylvestris* (Malva), Extracto de hoja de *Mentha piperita*, Extracto de *Primula veris*, Extracto de *Alchemilla vulgaris*, Extracto de *Veronica officinalis*, Extracto de hoja de *Melissa officinalis*, *Achillea millefolium* Extract] (agua, glicerina, extracto de *Malva sylvestris*, extracto de hojas de *Mentha piperita*, extracto de *Primula veris*, extracto de *Alchemilla vulgaris*, extracto de *Veronica officinalis*, extracto de hojas de *Melissa officinalis*, extracto de *Achillea millefolium*), Melawhite® [INCI: Extracto de Extracto glóbulos blancos de la sangre, AHA] (extracto de leucocitos, alfa-hidroxiácidos) o Melfade®-J [INCI: Agua, Extrato de hoja de *Arctostaphylos uva-ursi*, Glicerina, Ascorbil Fosfato de Magnesio] (agua, extracto de hoja de *Arctostaphylos uva-ursi*, glicerina, sal magnésica del ácido ascórbico-2-fosfato) comercializados por Pentapharm, Albatin® [INCI: Ácido aminoetilfosfórico, Butilenlicol, Agua] (ácido aminoetilfosfórico, butilenglicol, agua) comercializado por Exsmyl, Tyrostat™-11 [INCI: Agua, Glicerina, Extracto de *Rumex occidentalis*] (agua, glicerina, extracto de *Rumex occidentalis*) o Melanostatine®-5 [INCI: Dextrano, Nonapéptido-1] (dextrano, nonapéptido-1) comercializados por Atrium, arbutina y sus isómeros, ácido kójico y sus derivados, vitamina C y sus derivados como por ejemplo y sin sentido limitativo el ácido 6-O-palmitoilascórbico, ácido dipalmitoilascórbico, la sal magnésica del ácido ascórbico-2-fosfato (MAP), la sal sódica del ácido ascórbico-2-fosfato (NAP), ascorbilglucósido o tetrakisopalmitato de ascorbilo (VCIP) entre otros, retinol y sus derivados incluyendo tretinoína e isotretinoína, idebenona, ácido hidroxibenzoico y sus derivados, flavonoides, extracto de soja, extracto de limón, extracto de naranja, extracto de ginkgo, extracto de pepino, extracto de geranio, extracto de gayuba, extracto de algarroba, extracto de canela, extracto de mejorana, extracto de romero, extracto de clavo, extracto soluble de regaliz, extracto de hojas de mora, niacinamida, liquiritina, resorcinol y sus derivados, hidroquinona, α-tocoferol, γ-tocoferol, ácido

azelaico, resveratrol, sales de mercurio, ácido linoleico, ácido α -lipoico, ácido dihidrolipoico, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, ácido elágico, ácido ferúlico, ácido cinámico, ácido oleanólico, aloesina y sus derivados y/o inhibidores de proteasas de serina, como por ejemplo y sin sentido limitativo inhibidores de tripsina, de tripsina o de PAR-2, entre otros.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para tratar aquellas condiciones de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que requieran una regulación de la pigmentación, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o
10 farmacéutica que los contiene. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para blanquear o aclarar la piel, preferentemente la piel del rostro y/o las manos. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para tratar aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel relacionadas con la regulación de la pigmentación, preferentemente pecas, lentigo, melasma, piebaldismo, enfermedad de Addison, vitiligo, manchas debidas a la exposición a la radiación UV, manchas debidas al
15 envejecimiento o al fotoenvejecimiento, manchas de origen inflamatorio y en especial inflamaciones post-tratamiento con láser o post-cirugía estética, manchas a acné, a eccemas, a ocronosis, a cicatrices y/o a perturbaciones hormonales como por ejemplo cloasmas, que comprende la aplicación en la piel de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona además un método cosmético o farmacéutico para despigmentar el
20 vello facial y/o corporal así como para aclarar el color del cabello que comprende la aplicación sobre el cuero cabelludo o sobre aquellas zonas del cuerpo humano provistas de vello de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para matizar las irregularidades de pigmentación de la piel, preferentemente las áreas de la piel adyacentes a las áreas afectadas por
25 vitiligo disminuyendo el contraste entre ambas áreas, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona además un método cosmético o farmacéutico para fotoproteger la piel, cabello y uñas que comprende la aplicación en la piel, cabello y/o uñas de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona además un método cosmético o farmacéutico para tratar las manchas de las uñas que comprende la aplicación sobre las uñas de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

35 La frecuencia de la aplicación de la composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede variar ampliamente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, sugiriéndose un rango de aplicación desde una vez al mes hasta 10 veces al día, preferentemente desde una vez a la semana hasta 4 veces al día, más preferentemente desde tres veces por semana hasta tres veces al día, aún más preferentemente una o dos veces al día.

40 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, cabello y/o uñas preferentemente la piel del rostro, cuello, escote, manos, axilas, ingles, codos y/o rodillas y más preferentemente áreas locales del rostro, cuello
45 y/o las manos.

Según un aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para aclarar o uniformizar la pigmentación de la piel.

50 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de manchas de la piel.

55 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o prevención del envejecimiento o el fotoenvejecimiento de la piel.

60 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la fotoprotección de la piel, cabello y/o uñas.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el aclarado o despigmentación del vello facial y/o corporal.

65

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de las manchas de las uñas.

- 5 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico despigmentante o blanqueante, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y preferentemente en la forma de una composición cosmética o farmacéutica que lo contiene.

10 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

15 Metodología General

Todos los reactivos y disolventes son de calidad para síntesis y se usan sin ningún tratamiento adicional.

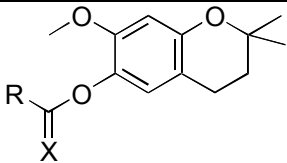
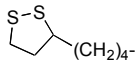
20 Abreviaturas:

ADN, ácido desoxiribonucleico; c.s., cantidad suficiente; DCC, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida; DMAP, dimetilaminopiridina; DMSO, dimetilsulfóxido; DMEM, medio de Eagle modificado por Dulbecco; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; equiv., equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; FBS, suero bovino fetal; HEPES, ácido *N*-2-hidroxietilpiperazina-*N'*-2-etanosulfónico; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; MAP, sal magnésica de ascorbil-2-fosfato; MLV, vesículas multilaminares; PM, peso molecular; PMA, acetato de 1-metoxi-2-propilo; ULV, vesículas unilaminares; UV ultravioleta; UVA, radiación ultravioleta tipo A; UVB, radiación ultravioleta tipo B.

30 EJEMPLO 1

Preparación de 7-metoxi-2,2-dimetilcromanos 6-sustituídos.

Se hizo reaccionar 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromano (5,0 g; 24,0 mmol, 1 equiv.) con 1 equiv. del correspondiente ácido carboxílico o tiocarboxílico, en presencia de DMAP (2,0 mmol, 0.083 equiv.) y DCC (24,0 mmol, 1 equiv.) en diclorometano a temperatura ambiente, realizando controles por cromatografía en capa fina. Cuando se observó que la reacción dejó de progresar se filtró la dicitlohexilurea formada y se evaporó a sequedad. Los compuestos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna de sílica eluyendo con *n*-hexano y acetato de etilo y se caracterizaron por ESI-MS.

	PM teórico	PM experimental
X = O R = CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	446,66	446,62
X = O R =  (CH ₂) ₄ -	396,57	396,63

40 EJEMPLO 2

Preparación de una composición cosmética conteniendo 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano.

- 45 La siguiente formulación fue preparada según se describe en la presente invención:

En un reactor suficientemente grande se pesaron los componentes de la Fase A y se calienta la mezcla a 70 °C para fundir las ceras. En un recipiente adecuado para todo el contenido se pesan los componentes de la Fase B. Se adicionan los componentes de la Fase C sobre la Fase B y se calientan a 70 °C bajo intensa agitación. Posteriormente se adiciona lentamente la Fase A a la mezcla anterior bajo agitación y se mantiene la mezcla con agitación durante 30 minutos a 70 °C. Se deja enfriar con agitación suave y cuando la mezcla se encuentra a temperatura ambiente se añade y goma xantana y el perfume, se homogeneiza y corrige el pH con trietanolamina si

es necesario.

La crema que se obtiene tiene un pH entre 5,5 y 6.

5	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	FASE A	
	ACEITE MINERAL	3,00
	7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano	0,10
	POLIACRILAMIDA, C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7	2,00
10	SALICILATO DE ETILHEXILO	1,00
	BUTIL METOXIDIBENZOILMETANO	1,00
	METOXICINAMATO DE ETILHEXILO	7,50
	DIMETICONA	1,00
	CETEARIL ALCOHOL	2,00
15	ESTEAROIL LACTILATO SÓDICO	1,50
	POLIGLICERIL-3 ESTEARATO	1,50
	METILEN BIS-BENZOTRIAZOLIL TETRAMETILBUTILFENOL,	3,00
	AQUA (AGUA), DECIL GLUCÓSIDO, PROPILENGLICOL, GOMA XANTANO	
	ESCUALANO	3,00
20	ESTEARATO DE GLICERILO	2,00
	FASE B	
	EDTA DE DISODIO	0,30
	AQUA (AGUA)	55,82
	FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO,	0,47
25	BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	
	IMIDAZOLIDINIL UREA	0,10
	FASE C	
	DIÓXIDO DE TITANIO	2,00
	GLICERINA	4,00
30	FASE D	
	GOMA DE XANTANO	0,35
	FASE E	
	PERFUME (FRAGANCIA)	0,20
	FASE F	
35	TRIETANOLAMINA	c.s.

EJEMPLO 3

Preparación de liposomas conteniendo 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano.

- 40 Se pesan dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), colesterol y 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano y se disuelven en cloroformo. El disolvente se evapora a vacío hasta obtener una fina capa de fosfolípido, y esta capa se hidrata por tratamiento a 55 °C con una solución acuosa conteniendo Phenonip®, obteniendo los liposomas MLV. Los liposomas
- 45 ULV se obtienen sumergiendo los liposomas MLV en un baño de ultrasonidos a 55 °C durante 8 ciclos de 2 min en intervalos de 5 min. Para reducir tamaño aún más se puede pasar por un sistema de extrusión a alta presión.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA	8,0
	7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano	1,0
50	COLESTEROL	3,0
	FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO,	0,5
	BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	
	AQUA (AGUA)	87,5

55 EJEMPLO 4

Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano.

- 60 Se dispersan los liposomas del ejemplo 3 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinyl urea y Phenonip®) bajo agitación suave. Se añade Hispagel® 200 [INCI Agua, Glicerina y Glyceryl polyacrylate] y se agita suavemente hasta que se obtiene una mezcla homogénea.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	QUE CONTIENEN LIPOSOMAS	
	7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano (1%)	10,00
	EDTA DE DISODIO	0,15
5	IMIDAZOLIDINIL UREA	0,10
	AQUA (AGUA), GLICERINA, POLIACRILATO DE GLICERIL	60,00
	AQUA (AGUA)	29,25
	FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABEN	0,50

EJEMPLO 5

Preparación de una composición esmalte de uñas conteniendo 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano.

- 15 Se pesa el 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano junto con el copolímero de acrilato y se disuelven en el etanol agitando vigorosamente. Se añade la acetona y se conserva en recipiente tapado para minimizar la evaporación.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	COPOLÍMERO DE ACRILATOS	22,0
20	ALCOHOL ETÍLICO	65,4
	ACETONA	12,5
	7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano	0,1

EJEMPLO 6

- 25 *Preparación de una composición para despigmentar el vello corporal conteniendo 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano.*

- 30 Calentar la Fase A y B por separado a 70-75 °C. Añadir A sobre B bajo intensa agitación. Dejar enfriar manteniendo la agitación a temperatura ambiente, añadir la Fase C y neutralizar con trietanolamina hasta obtener pH 6,5.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	FASE A	
35	ACEITE MINERAL	10,00
	VASELINA	1,00
	CERA DE ABEJAS (CERA ALBA)	2,00
	7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano	0,50
	CETEARETH-25	2,00
	DIMETICONA	0,20
40	ALQUIL C24-28 METICONA	0,10
	CETEARIL ALCOHOL	2,00
	FASE B	
	EDTA DE DISODIO	0,15
	AQUA (AGUA)	c.s.p.100
45	FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABEN	0,50
	IMIDAZOLIDINIL UREA	0,10
	CARBÓMERO	0,35
	GLICERINA	3,00
50	FASE C	
	PERFUME (FRAGANCIA)	0,10
	FASE F	
	TRIEETANOLAMINA	c.s.

EJEMPLO 7

Ensayo comparativo de actividad de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano sobre la acción de la tirosinasa de champiñón in vitro.

- 60 Ensayo realizado en placa de 96 pocillos y las muestras se realizan por triplicado. La muestra control contiene 80 µL de buffer (HEPES 150 mM), 10 µL de tirosinasa de champiñón de 10 µg/µL y 10 µL de sustrato L-Dopa 10 mM. El

control positivo contiene además ácido kójico en concentración 0,1 mM. Las muestras de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano y 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromano (Lipochroman-6) contienen en lugar de ácido kójico, los compuestos en concentración 1 mM. Las muestras así preparadas se incuban a 37 °C durante 10 minutos. A continuación la placa que contiene las muestras se enfría durante 5 minutos en hielo para detener la reacción enzimática. Para cuantificar la melanina producida se mide en el lector de placas a una longitud de 492 nm.

La tabla 1 mide el porcentaje de melanina formada normalizado respecto a la muestra control, para la muestra comparativa con ácido kójico y para la muestra con 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano y para la muestra de Lipochroman-6.

Tabla 1.

COMPUESTO	% MELANINA
Control	100,0
Ácido kójico 0,1 mM	44,5
Lipochroman-6 1 mM	96,6
7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano 1 mM	63,0

EJEMPLO 8

Ensayo comparativo de actividad de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano sobre la tirosinasa endógena extraída de melanocitos humanos.

Los melanocitos humanos se cultivan en medio DMEM suplementado con 10% FBS, 1% penicilina/estreptomicina y PMA 100 nM. El compuesto 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano se disuelve en DMSO:agua estéril, 1:1 a una concentración final de 10 mM.

Se realiza la extracción de la tirosina endógena de los melanocitos humanos sembrados a una confluencia del 95%. Después de la extracción y cuantificación del contenido enzimático se realiza el ensayo. Éste consiste en las incubaciones durante 30 minutos de la enzima tirosinasa con Lipochroman-6 (1 mM), 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano (1 mM) o con ácido kójico (0,1 mM) como agente comparativo. Para comprobar la actividad enzimática después del tratamiento, se añade el sustrato sintético L-Dopa (10 mM) midiéndose la absorbancia a una longitud de onda de 475 nm tras una hora de haber añadido la L-Dopa. Esta medida permite evaluar el contenido en melanina producida.

La tabla 2 mide el porcentaje de melanogénesis respecto a una muestra control, tras una hora de haber añadido la L-Dopa, para la muestra comparativa con ácido kójico y para las muestras con 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano y con Lipochroman-6.

Tabla 2.

COMPUESTO	% MELANINA
Control	100,0
Ácido kójico 0,1 mM	31,0
Lipochroman-6 1 mM	79,8
7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano 1 mM	57,0

EJEMPLO 9

Ensayo comparativo de la eficacia despigmentante de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano en cultivos de melanocitos humanos.

Los melanocitos humanos sembrados en confluencia se cultivan durante 5 días añadiendo medio fresco diariamente conteniendo 0,1 mM de ácido kójico o de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano. El contenido de melanina se visualizó directamente mediante microscopio empleando una lente de 40 aumentos. La eficacia despigmentante se determinó contando el número de células conteniendo melanina y el número total de células, y los resultados obtenidos se normalizaron respecto a la eficacia blanqueante de una muestra control.

Tabla 3.

COMPUESTO	% EFICACIA DESPIGMENTANTE
Control	0,0
Ácido kójico 0,1 mM	30,2
7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano 0,1 mM	45,9

EJEMPLO 10**Ensayo de la eficacia fotoprotectora de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano en cultivos de queratinocitos humanos.**

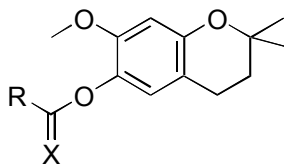
- 5 Los queratinocitos humanos se mantuvieron en cultivo durante 24 horas en 96 pocillos para formar monocapas y las células se pre-incubaron en la oscuridad con 150 µg/mL de 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano o un tampón fosfato salino (control) durante una hora a 37°C y aire humidificado con 5% de CO₂. Las células fueron a
- 10 continuación irradiadas con una lámpara de simulación solar con una energía de 37J/cm² a temperatura ambiente durante 150 minutos. Un pocillo control se mantuvo en la oscuridad durante el mismo tiempo a temperatura ambiente. El medio de las células se sustituyó después del período de irradiación con un medio nuevo y las células se incubaron durante 24 horas adicionales. La viabilidad de las células se determinó mediante el tinte rojo neutro (Neutral Red), midiendo la densidad óptica a 540 nm en un espectrofotómetro.
- 15 La eficacia fotoprotectora se determinó mediante la comparación de la viabilidad obtenida en las células tratadas con 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano en relación a la respuesta de las células control irradiadas y no irradiadas.

Tabla 4

TRATAMIENTO	VIABILIDAD CELULAR	EFICACIA FOTOPROTECTORA
Control	100%	--
Control irradiado	13,8%	--
150µg/mL 7-metoxi-6-palmitoil-2,2-dimetilcromano 0,1 mM	49,1%	254,9%

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



5 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, donde

R es un grupo alifático con de 2 a 23 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo cíclico, y que puede contener sustituyentes seleccionados del grupo formado por hidroxilo, alcoxi, amino, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo o átomos de halógeno; y

10 X se selecciona del grupo formado por O o S.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R es un grupo alifático, saturado o insaturado, con de 2 a 23 átomos de carbono.

15 3. Compuesto según la reivindicación 1, donde R es un grupo cíclico alicíclico, un grupo cíclico aromático o un grupo cíclico heterocíclico.

4. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se hace reaccionar
20 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetilcromano con el compuesto de fórmula general (II)



donde X se selecciona del grupo formado por O o S;

25 R es un grupo alifático con de 2 a 23 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo cíclico, y que puede contener sustituyentes seleccionados del grupo formado por hidroxilo, alcoxi, amino, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo o átomos de halógeno, o un grupo cíclico; y

Z es un grupo OH libre, un derivado reactivo de éste o un halógeno.

30 5. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que comprende al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

35 6. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada por que el compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se encuentran incorporados a un vehículo o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas y/o nanopartículas.

40 7. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, caracterizada por que comprende además una cantidad adicional cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por un agente despigmentante o blanqueante, un agente anti-estrías, un agente antiarrugas, un agente antioxidante, un agente anti-glicación, un inhibidor de la NO-sintasa, un agente anti-envejecimiento, un agente capaz de reducir o eliminar las bolsas bajo los ojos, un agente exfoliante, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, un agente estimulador de la síntesis de moléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir o inhibir su degradación, un agente estimulador de la síntesis de colágeno, un agente estimulador de la síntesis de decorina, un agente estimulador de la síntesis de elastina, un agente
50 estimulador de la síntesis de laminina, un agente inhibidor de la degradación de colágeno, un agente inhibidor de la degradación de elastina, un agente estimulador de la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o para estimular la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes anti-prurito, agentes para el tratamiento de pieles sensibles, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes anticelulíticos, agentes estimuladores de la lipólisis, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, un agente dermorelajante, un agente reafirmante, un agente anti-contaminación atmosférica y/o capturador de radicales libres, un agente que actúe sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, un agente calmante, un agente antiinflamatorio, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico,

55

bactericidas, un agente que actúe sobre el metabolismo de las células, un agente quelante y/o un agente fotoprotector, de naturaleza orgánica o mineral, activo contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de ellos.

- 5 8. Uso de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el cuidado y/o limpieza de la piel, cabello y/o uñas.
9. Compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en el tratamiento de la piel, cabello y/o uñas.
- 10 10. Compuesto para el uso según la reivindicación 9, en el que dicho tratamiento es una regulación de la pigmentación de la piel, cabello y/o uñas.
11. Compuesto para el uso según la reivindicación 9, en el que dicho tratamiento es un blanqueado o aclarado de la piel.
- 15 12. Compuesto para el uso según la reivindicación 9, en el que dicho tratamiento es para desórdenes o patologías de la pigmentación de la piel.
- 20 13. Uso según la reivindicación 8, donde el compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se utilizan para disminuir o retrasar los signos del envejecimiento.
14. Compuesto para el uso según la reivindicación 9, en el que dicho tratamiento es la fotoprotección de la piel, cabello y/o uñas.
- 25 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 8, donde el compuesto de fórmula general (I) o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se utilizan para aclarar o despigmentar el vello facial y/o corporal.
16. Compuesto para el uso según la reivindicación 9, en el que dicho tratamiento es de las manchas de las uñas o en la piel.