

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 717**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/46** (2006.01)

**C07D 311/20** (2006.01)

**C07D 403/08** (2006.01)

**C07D 207/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2011 E 11785452 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2651886**

54 Título: **Método para despigmentar materiales queratínicos usando derivados de resorcinol**

30 Prioridad:

**16.12.2010 FR 1060635**  
**21.12.2010 US 201061425260 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARAT, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 537 717 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**

Método para despigmentar materiales queratínicos usando derivados de resorcinol

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son derivados de resorcinol, y a un método de tratamiento cosmético, en particular para despigmentar y/o blanquear la piel, que emplea al menos tal compuesto.

5 En diferentes periodos de su vida, algunas personas desarrollan manchas más oscuras y/o más coloreadas sobre su piel, y más especialmente sobre las manos y la cara, que confieren a la piel un aspecto heterogeneo. Estas manchas se deben en particular a una concentración importante de melanina en los queratinocitos situados en la superficie de la piel.

10 El uso de sustancias despigmentantes tópicas inofensivas que presenten una buena eficacia es especialmewnte deseable para tratar las manchas pigmentarias.

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

Tirosina → Dopa → Dopaquinona → Dopacromo → Melanina

15 La tirosinasa (monofenoldihidroxiifenilalanina: oxígeno oxidoreductasa EC 1.14.18.1) es la enzima esencial que interviene en esta serie de reacciones. Cataliza en particular la reacción de transformación de la tirosinasa en dopa (dihidroxifenilalanina) gracias a su actividad de hidroxilasa, y la reacción de transformación de la dopa en dopaquinona gracias a su actividad de oxidasa. Esta tirosinasa actúa sólo cuando está en la forma madura, bajo la acción de ciertos factores biológicos.

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

25 La arbutina y el ácido kójico son conocidos como agentes despigmentantes para la piel. El documento EP 1.774.958 describe derivados de tiazolidindionas y su uso cosmético para el tratamiento de la piel.

Se han buscado sustancias que muestren una acción despigmentante eficaz que en particular sea mayor que la de la arbutina y del ácido kójico.

A este respecto, se ha descubierto, de manera sorprendente e inesperada, que ciertos compuestos derivados de resorcinol presentan buena actividad despigmentante, incluso a baja concentración.

30 La invención proporciona en consecuencia nuevos compuestos de fórmula (I) como se define más abajo.

La invención también proporciona una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) como se define más abajo.

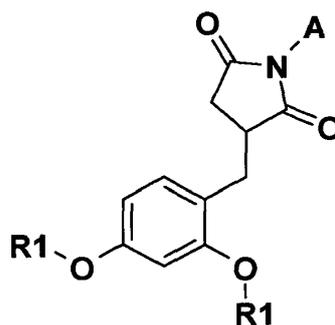
35 La invención proporciona igualmente un método cosmético no terapéutico para la despigmentación, aclaramiento y/o blanqueamiento de materiales queratínicos, más particularmente la piel, que comprende aplicar la composición descrita anteriormente.

La invención también proporciona el uso cosmético, no terapéutico, de un compuesto de fórmula (I) como agente blanqueante, aclarante y/o despigmentante para materiales queratínicos, más particularmente la piel.

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

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

Los nuevos compuestos según la invención se ajustan por lo tanto a la fórmula (I) a continuación:



en la que:

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

A representa un radical seleccionado de:

- 5 a) -H;
- b) – un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- o una combinación de los mismos, tal como -NHCO-, -NHCONH-, y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:
- 10 i) -OR<sub>5</sub>  
 ii) -SR<sub>5</sub>  
 iii) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>  
 iv) -CONHR<sub>6</sub>  
 v) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- 15 vi) -COOR<sub>6</sub>  
 vii) -NHCONHR<sub>6</sub>  
 viii) -C(O)alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- ix) un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
- 20 x) un heterociclo no aromático saturado o insaturado, que tiene de 5 a 8 miembros, y que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo posible que uno de los miembros sea un grupo carbonilo;
- 25 c) – un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales seleccionados de grupos alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
- d) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;
- e) -OR<sub>4</sub>;
- 30 f) -C(O)NHR<sub>4</sub>;
- g) C(O)alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>

en los que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son idénticos o diferentes, representan un radical seleccionado de:

- a) -H;
- 35 b) – un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- o una combinación de los mismos, tal como -NHCO-, -NHCONH-, y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de -OR<sub>5</sub>;

c) un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

5 siendo posible que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> formen, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene 5 a 8 miembros y puede contener uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- y/o está opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que contiene opcionalmente uno o más radicales seleccionados de hidroxilo o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>4</sub> representa un radical seleccionado de:

a) -H

10 b) un alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -COOR<sub>6</sub>,

ii) un radical (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

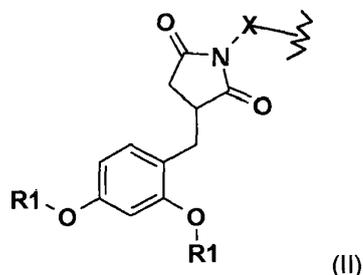
15 c) un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

20 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son idénticos o diferentes, se seleccionan de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(hetero)arilo de C<sub>6</sub> que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, más particularmente un grupo bencilo;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene de 5 a 8 miembros y puede contener uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- y/o está opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

25 h) un radical de fórmula (II):



en la que:

30 X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificada de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arileno de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenileno, o un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquileno C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenileno-alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de -OH, -COOR<sub>6</sub> en el que R<sub>6</sub> representa H o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

35 y, cuando A representa un radical de fórmula (II), todos los radicales R<sub>1</sub> en los compuestos de fórmula (I) son idénticos;

y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales no tóxicas convencionales de dichos compuestos, tales como las formadas a partir de ácido o de base.

40 Las sales del compuesto de fórmula (I) (cuando comprende un átomo de nitrógeno cuaternizable) incluyen las siguientes:

a) sales obtenidas mediante adición del compuesto (I) con un ácido mineral, seleccionado más particularmente de ácidos clorhídrico, bórico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, carbónico, fosfórico y tetrafluorobórico;

5 b) o las sales obtenidas mediante adición del compuesto (I) con un ácido orgánico, seleccionado más particularmente de ácidos acético, propiónico, succínico, fumárico, láctico, glicólico, cítrico, glucónico, salicílico, tartárico, tereftálico, metilsulfónico, etilsulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico y trifílico.

También se incluyen las sales obtenidas mediante adición del compuesto de fórmula (I) (cuando comprende un grupo ácido) con una base mineral, tal como hidróxido sódico acuoso e hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de amonio, hidróxido de magnesio, hidróxido de litio, y carbonatos o hidrogenocarbonato de sodio, de potasio o de calcio, por ejemplo;

10 o con una base orgánica tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo trietilamina o butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o más átomos de nitrógeno y/o de oxígeno, y por lo tanto puede comprender, por ejemplo, una o más funciones alcohol; se incluyen más particularmente 2-amino-2-metilpropanol, etanolamina, trietanolamina, 2-dimetilaminopropanol, 2-amino-2-

15 (hidroximetil)-1,3-propanodiol y 3-(dimetilamino)propilamina.

También se incluyen las sales de aminoácidos tales como, por ejemplo, lisina, arginina, guanidina, ácido glutámico y ácido aspártico.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) (cuando comprenden un grupo ácido) se pueden seleccionar ventajosamente a partir de sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino-térreos tales como sales de sodio, de potasio, de calcio y de magnesio; y sales de amonio.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) (cuando comprenden un átomo de nitrógeno cuaternizable) se pueden seleccionar ventajosamente de haluros tales como cloruro y bromuro; y de citratos, acetatos, succinatos, fosfatos, lactatos y tartratos.

Los solvatos aceptables de los compuestos descritos en la presente invención comprenden solvatos convencionales, tales como los formados durante la preparación de dichos compuestos como resultado de la presencia de disolventes. Los ejemplos incluyen los solvatos que resultan de la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados tales como etanol o isopropanol.

Los isómeros ópticos son más particularmente enantiómeros y diaestereoisómeros.

Los grupos lineales o ramificados se pueden seleccionar de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, y eicosilo.

De manera más preferible, los grupos alquilo lineales o ramificados saturados se pueden seleccionar de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

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

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

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

A representa un radical seleccionado de:

a) - H

40 b) – un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o restos seleccionado de N, O, -CO- y -NHC(O)- y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -OH,

ii) alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

45 iii) -COOR<sub>6</sub>,

iv) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, en el que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son idénticos o diferentes, representan H o un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

v) un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

vi) un heterociclo saturado o insaturado no aromático que tiene de 5 a 8 miembros, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo posible que uno de los miembros sea un grupo carbonilo;

5 c) un grupo arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de OH, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

d) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son idénticos o diferentes, significan:

i) H;

10 ii) un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que está opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y/o que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metoxi;

iii) un grupo arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 siendo posible que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> formen, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene de 5 a 8 miembros, pudiendo dicho heterociclo contener uno o más átomos de oxígeno y/o estando opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que contiene opcionalmente uno o más radicales seleccionados de hidroxilo o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

e) -OR<sub>4</sub>

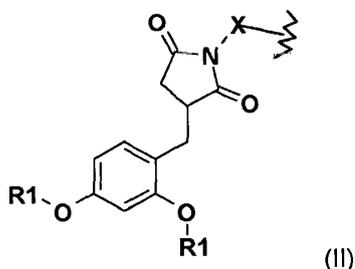
f) -C(O)NHR<sub>4</sub>,

20 en el que R<sub>4</sub> significa un radical seleccionado de -H, un grupo alquilo saturado ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -COOR<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> es como se define antes;

ii) un radical arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>,

g) un radical de fórmula (II)



25 en la que X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificada de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo arileno de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de OH o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

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

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

A representa un radical seleccionado de:

a) H

35 b) un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados de N y O y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -OH

ii) alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

iii)  $-\text{CONH}_2$ ;

iv)  $-\text{COOR}_6$ , en el que  $R_6$  significa H o un grupo alquilo saturado cíclico de  $\text{C}_3\text{-C}_4$  o insaturado de  $\text{C}_2\text{-C}_4$  o ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_4$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

5 v) un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

vi) un heterociclo no aromático, saturado o insaturado, que tiene de 5 a 8 miembros, que comprende uno o más átomos de nitrógeno, siendo posible que uno de los miembros sea un resto carbonilo;

c) un grupo arilo de  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ , tal como fenilo;

10 d)  $-\text{NR}_2\text{R}_3$ , en el que  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferentes, representan H o un grupo alquilo saturado cíclico de  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o insaturado de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  o ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_6$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; o un grupo arilo de  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  tal como fenilo;

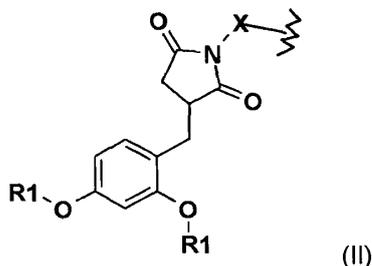
15 siendo posible que  $R_2$  y  $R_3$  formen, junto con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene de 5 a 8 miembros, siendo posible que dicho heterociclo contenga un átomo de oxígeno y/o estando opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  que contiene uno o más radicales seleccionados de hidroxilo o alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

e)  $-\text{OR}_4$ , en el que  $R_4$  representa H o un grupo alquilo saturado ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_6$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i)  $-\text{COOH}$ ,

ii) un radical arilo de  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  tal como fenilo;

20 f) un radical de fórmula (II)



en la que X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o ramificada de  $\text{C}_3\text{-C}_6$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o un grupo arileno de  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ , tal como fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo;

25 y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

Preferentemente,  $R_1 = \text{H}$  para los compuestos de fórmula (I).

A continuación se describe un número de realizaciones de compuestos de fórmula (I):

$R_1 = \text{H}$  y  $A = \text{H}$  (compuesto 1).

$R_1 = \text{H}$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_{16}$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_{16}$  (tal como los compuestos 2-9).

30  $R_1 = \text{H}$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  que está sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y está opcionalmente sustituido con un grupo  $-\text{SR}_5$ , en el que  $R_5 = \text{H}$  o alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  (tal como los compuestos 12-19).

$R_1 = \text{H}$  y  $A =$  grupo fenilo o bencilo (tal como los compuestos 10 y 11).

35  $R_1 = \text{H}$  y  $A =$  grupo alquilo ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  que está sustituido con un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o un grupo alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  (tal como los compuestos 20-22).

$R_1 = \text{H}$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o lineal de  $\text{C}_1\text{-C}_8$  que está sustituido con un grupo  $-\text{COOH}$ , que está opcionalmente sustituido con un grupo  $\text{SR}_5$ , en el que  $R_5 = \text{H}$  o alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  (tal como los compuestos 23-31).

$R_1 = H$  y A = grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está sustituido con un grupo  $-COOR_6$ , en el que  $R_6$  significa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , y está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo y/o un grupo  $-SR_5$ , en el que  $R_5 = H$  o alquilo de  $C_1-C_4$  y/o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos, o un radical imidazol (tal como los compuestos 32-45).

5  $R_1 = H$  y A = grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está sustituido con un grupo  $-CONH_2$ , que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos, o un grupo  $-COOR_6$ , en el que  $R_6$  representa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$  (tal como los compuestos 46-51).

10  $R_1 = H$  y A = grupo  $-OR_4$ , en el que  $R_4$  representa H, un grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_6$  o lineal  $C_1-C_6$  que está opcionalmente sustituido con un grupo  $-COOH$  o un grupo fenilo (tal como los compuestos 55-59).

$R_1 = H$  y A =  $-NR_2R_3$ , en el que  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferente, representan H o un grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_6$  o lineal de  $C_1-C_6$ , o un grupo fenilo;

15 siendo posible que  $R_2$  y  $R_3$  formen, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene 5 ó 6 miembros y que puede contener un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de  $C_1-C_6$  que contiene opcionalmente uno o más radicales seleccionado de hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_4$  (tal como los compuestos 60-64).

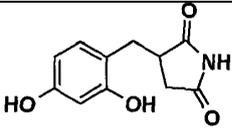
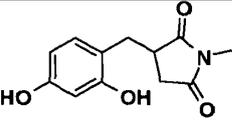
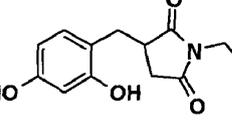
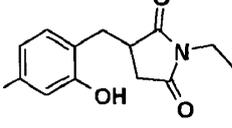
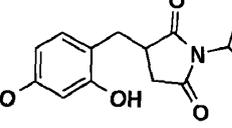
$R_1 = H$  y A = grupo alquilo ramificado de  $C_3-C_6$  o lineal de  $C_2-C_6$  interrumpido con un grupo  $-CONH-$  y sustituido con un grupo  $COOH$  (tal como el compuesto 52).

20  $R_1 = H$  y A = grupo alquilo cíclico de  $C_5-C_6$  interrumpido con un grupo  $-CONH-$  (tal como el compuesto 53).

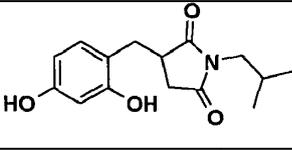
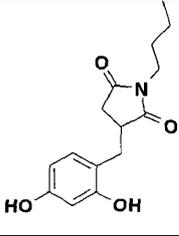
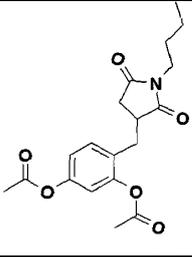
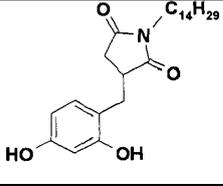
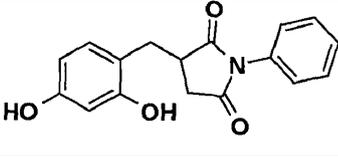
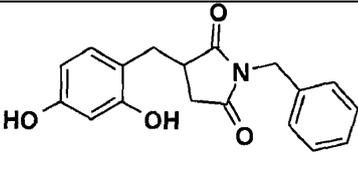
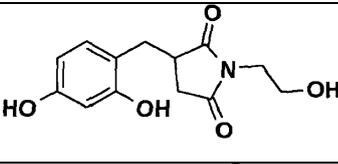
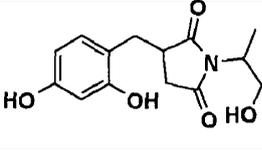
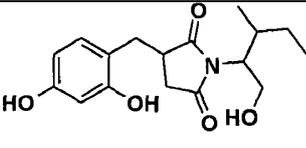
$R_1 = H$  y A = grupo alquilo cíclico de  $C_5-C_6$  interrumpido con un átomo de oxígeno (tal como el compuesto 54).

$R_1 = H$  y A = radical de fórmula (II) como se describe anteriormente, en el que X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de  $C_5-C_8$  o ramificada de  $C_3-C_6$  o lineal de  $C_1-C_6$  o un grupo fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo (tal como los compuestos 65-73).

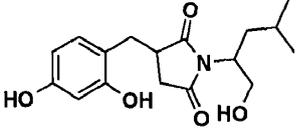
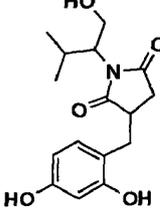
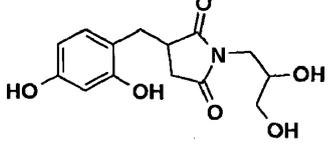
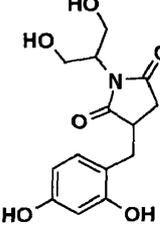
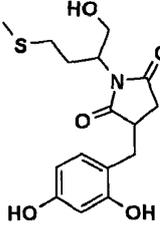
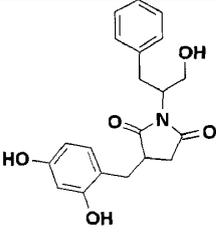
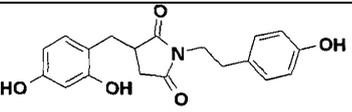
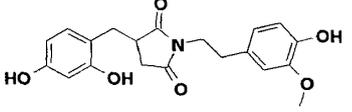
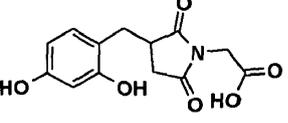
25 Entre los compuestos de fórmula (I), se prefiere usar los siguientes compuestos:

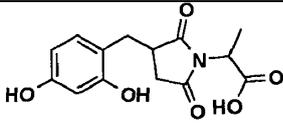
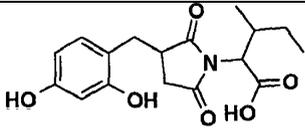
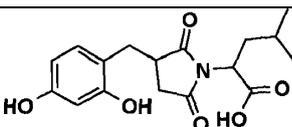
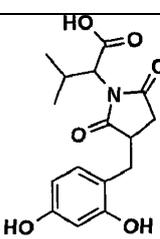
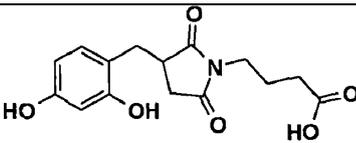
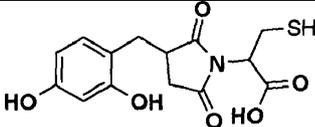
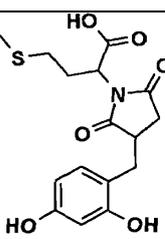
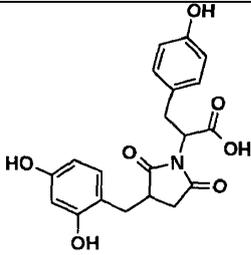
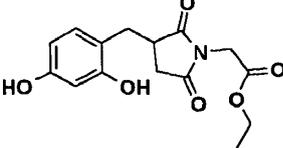
nº	Estructura	Nombre químico
1		3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona
2		3-(2,4-dihidroxibencil)-1-metilpirrolidin-2,5-diona
3		3-(2,4-dihidroxibencil)-1-etilpirrolidin-2,5-diona
4		3-(2,4-dihidroxibencil)-1-propilpirrolidin-2,5-diona
5		3-(2,4-dihidroxibencil)-1-isopropilpirrolidin-2,5-diona

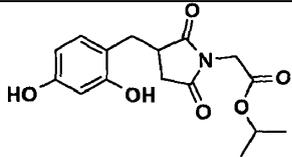
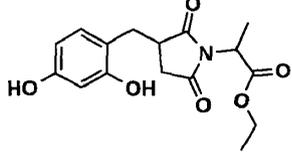
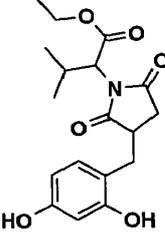
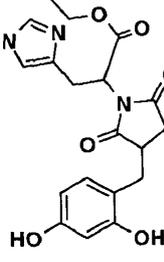
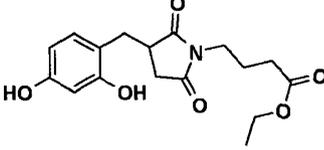
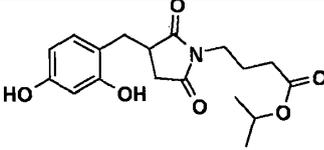
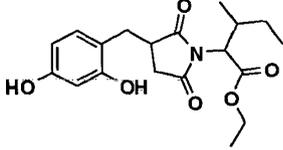
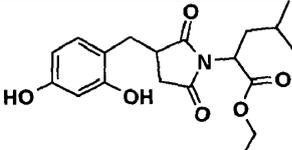
ES 2 537 717 T3

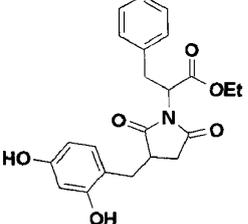
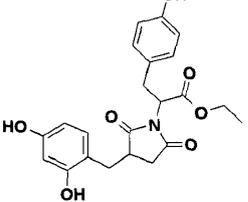
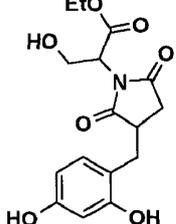
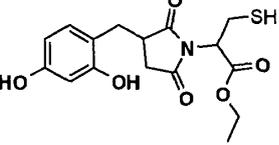
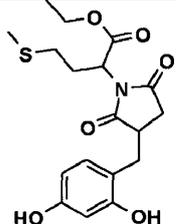
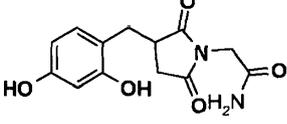
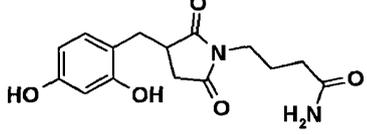
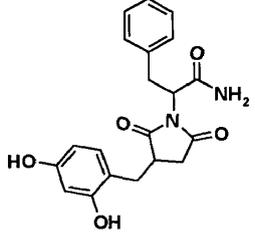
nº	Estructura	Nombre químico
6		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-isobutilpirrolidin-2,5-diona
7		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-butilpirrolidin-2,5-diona
8		diacetato de 4-[(1-butil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)metil]bencen-1,3-diilo
9		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-tetradecilpirrolidin-2,5-diona
10		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona
11		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-bencilpirrolidin-2,5-diona
12		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2,5-diona
13		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(1-hidroxi-propan-2-il)pirrolidin-2,5-diona
14		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(1-hidroxi-3-metil-pentan-2-il)pirrolidin-2,5-diona

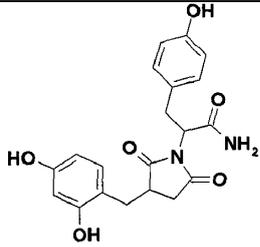
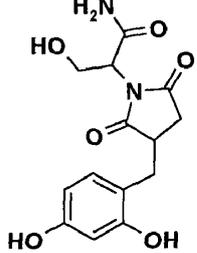
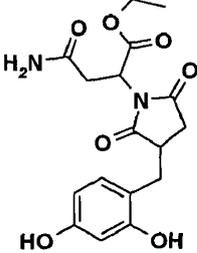
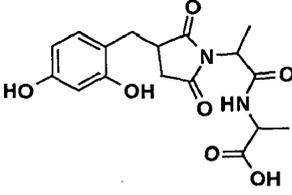
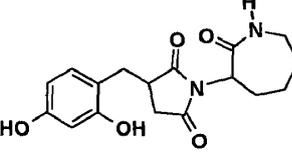
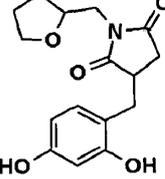
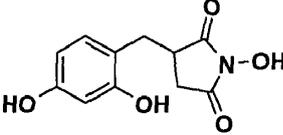
ES 2 537 717 T3

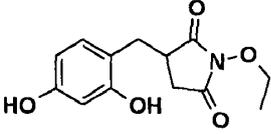
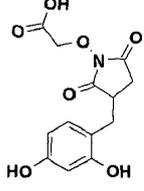
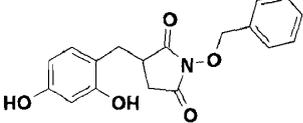
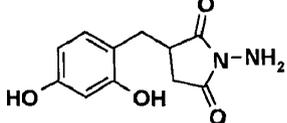
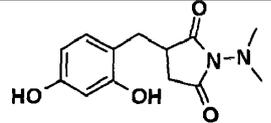
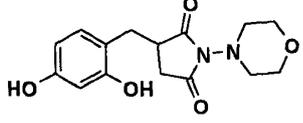
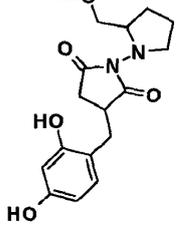
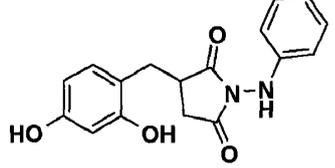
n°	Estructura	Nombre químico
15		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)pirrolidin-2,5-diona
16		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-2,5-diona
17		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(2,3-dihidroxi-propil)pirrolidin-2,5-diona
18		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)pirrolidin-2,5-diona
19		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-[1-hidroxi-4-(metilsulfanil)butan-2-il]pirrolidin-2,5-diona
20		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)pirrolidin-2,5-diona
21		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)etil]pirrolidin-2,5-diona
22		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirrolidin-2,5-diona
23		ácido [3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acético

n°	Estructura	Nombre químico
24		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoico
25		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilpentanoico
26		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-metilpentanoico
27		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilbutanoico
28		ácido 4-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanoico
29		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-sulfanilpropanoico
30		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-(metilsulfanil)butanoico
31		ácido 2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(4-hidroxi-fenil)propanoico
32		[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetato de etilo

n°	Estructura	Nombre químico
33		[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetato de isopropilo
34		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoato de etilo
35		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilbutanoato de etilo
36		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo
37		4-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanoato de etilo
38		4-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanoato de isopropilo
39		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilpentanoato de etilo
40		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-metilpentanoato de etilo

n°	Estructura	Nombre químico
41		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-fenilpropanoato de etilo
42		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo
43		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-hidroxipropanoato de etilo
44		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-sulfanilpropanoato de etilo
45		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-(metilsulfanil)butanoato de etilo
46		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetamida
47		4-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanamida
48		2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-fenilpropanamida

n°	Estructura	Nombre químico
49		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(4-hidroxi-fenil)propanamida
50		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-hidroxi-propanamida
51		4-amino-2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-oxobutanoato de etilo
52		N-{2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoil}alanina
53		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(2-oxoazepan-3-il)pirrolidin-2,5-diona
54		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirrolidin-2,5-diona
55		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona
56		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-metoxi-pirrolidin-2,5-diona

n°	Estructura	Nombre químico
57		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-etoxipirrolidin-2,5-diona
58		ácido {[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxipirrolidin-1-il]oxi}acético
59		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-benciloxipirrolidin-2,5-diona
60		1-amino-3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona
61		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(dimetilamino)pirrolidin-2,5-diona
62		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(morfolin-4-il)pirrolidin-2,5-diona
63		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2'-(metoximetil)-1,1'-bipirrolidin-2,5-diona
64		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-(fenilamino)pirrolidin-2,5-diona

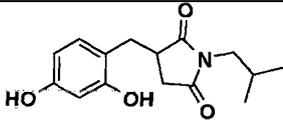
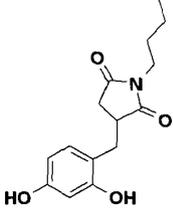
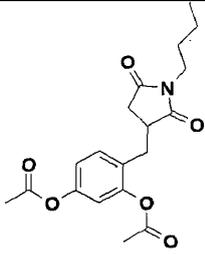
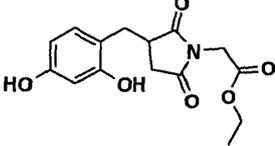
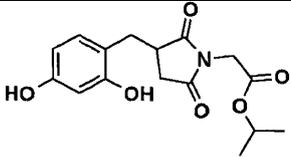
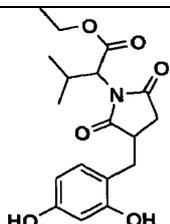
n°	Estructura	Nombre químico
65	<p>The structure shows two 3-(2,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2,5-dione units connected at their 1-position by a cyclohexane ring. Each unit consists of a pyrrolidine ring with carbonyl groups at positions 2 and 5, and a 2,4-dihydroxybenzyl group at position 3.</p>	1,1'-ciclohexano-1,3-diilbis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
66	<p>The structure shows two 3-(2,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2,5-dione units connected at their 1-position by a dimethylene bridge (-CH2-CH2-) through a cyclohexane ring.</p>	1,1'-(ciclohexano-1,3-diildimetanodiil)bis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
67	<p>The structure shows two 3-(2,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2,5-dione units connected at their 1-position by a propyl chain (-CH2-CH2-CH2-).</p>	1,1'-propano-1,3-diilbis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
68	<p>The structure shows two 3-(2,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2,5-dione units connected at their 1-position by a 2-hydroxypropyl chain (-CH2-CH(OH)-CH2-).</p>	1,1'-(2-hidroxi-propano-1,3-diil)bis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
69	<p>The structure shows two 3-(2,4-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2,5-dione units connected at their 1-position by an ethane bridge (-CH2-CH2-).</p>	1,1'-etano-1,2-diilbis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]

n°	Estructura	Nombre químico
70		1,1'-bencen-1,4-diilbis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
71		1,1'-ciclohexano-1,4-diilbis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
72		1,1'-ciclohexano-1,2-diilbis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)pirrolidin-2,5-diona]
73		2,6-bis[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]hexanoato de etilo

y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

Entre estos compuestos, se da más preferencia particular a los siguientes compuestos:

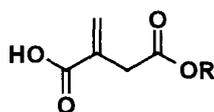
n°	Estructura	Nombre químico
2		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-metilpirrolidin-2,5-diona
3		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-etilpirrolidin-2,5-diona
4		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-propilpirrolidin-2,5-diona
5		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-isopropilpirrolidin-2,5-diona

n°	Estructura	Nombre químico
6		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-isobutilpirrolidin-2,5-diona
7		3-(2,4-dihidroxi-bencil)-1-butilpirrolidin-2,5-diona
8		diacetato de 4-[(1-butil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)metil]bencen-1,3-diolo
32		[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetato de etilo
33		[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetato de isopropilo
34		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoato de etilo
35		2-[3-(2,4-dihidroxi-bencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilbutanoato de etilo

y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

Igualmente, la invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- 5 - A) hacer reaccionar resorcinol (A1) con ácido itacónico (B) o su anhídrido (B') o uno de sus ésteres de fórmula (B1)

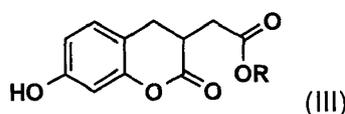


B1

en la que R representa H o un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, para formar un compuesto (C) de fórmula (III), después

- 5
- B) hacer reaccionar el compuesto C de fórmula (III), opcionalmente en forma activada, con un compuesto de fórmula (IV) A-NH<sub>2</sub>, en la que A tiene el mismo significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un catalizador básico o ácido, opcionalmente con calentamiento hasta una temperatura de entre 15°C y 200°C,
  - C) opcionalmente llevar a cabo una reacción de acetilación.

Igualmente, la invención proporciona los compuestos C de fórmula (III):

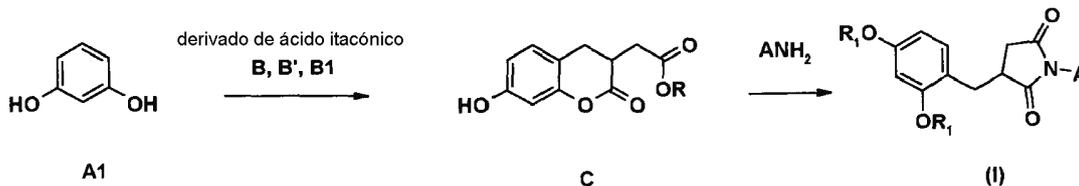


10

en la que R representa H o un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Estos compuestos de fórmula (III) son intermedios de síntesis en el procedimiento de preparación descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener así según el esquema I de reacción a continuación:



15

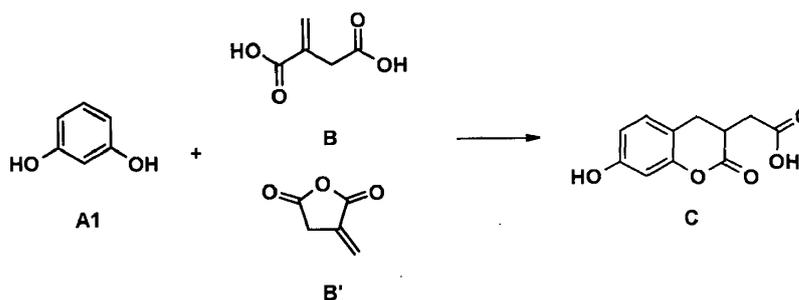
Esquema I

20

A) haciendo reaccionar resorcinol en presencia de ácido itacónico (B) o su anhídrido (B') o uno de sus ésteres de fórmula (B1) descritos anteriormente, para dar el compuesto C (III) (esquemas II y III), particularmente en presencia de un disolvente orgánico que se puede seleccionar de tolueno, tetrahidrofurano, heptano, isooctano, metiltetrahidrofurano, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, isododecano y sus mezclas,

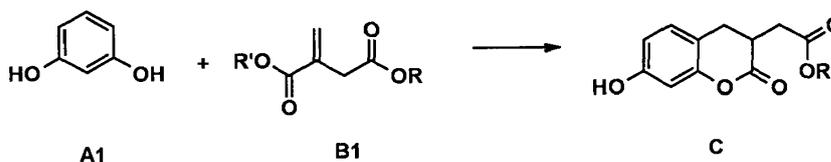
25

particularmente a una temperatura de entre 15 y 200°C, opcionalmente en presencia de un catalizador (ácido o básico) como se describe en las siguientes publicaciones: Synthesis of 7-hydroxycoumarins by Pechmann reaction using Nafion resin/silica nanocomposites as catalysts: Laufer MC, Hausmann H, Hölderich WF, J of catalysis, 2003, 218, 315-320; Synthesis of 7-hydroxycoumarins catalysed by solid acid catalysts: Hoefnagel A, Gunnewegh E, Downing R, van Bekkum H, J Chem Soc Chem Commun, 1995, 225-226; más particularmente, en presencia de un catalizador ácido tal como ácido metanosulfónico, ácido triflico, ácido para-toluenosulfónico y resinas sulfónicas como resinas Dowex® o resinas Amberlyst® (vendidas por Aldrich).



30

Esquema II



Esquema III

5 B) haciendo reaccionar entonces el compuesto C (III) con un compuesto de fórmula (IV) A-NH<sub>2</sub>, en el que A tiene el mismo significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico, más particularmente tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido;

opcionalmente en presencia de un catalizador seleccionado de catalizadores ácidos o catalizadores básicos de Lewis o Bronsted, tales como carbonato de potasio, trietilamina o diisopropilamina;

10 opcionalmente con calentamiento a una temperatura de entre 15°C y 200°C, más particularmente entre 30°C y 150°C. Esto da los compuestos (I) para los cuales R<sub>1</sub> = H (esquemas I y V).

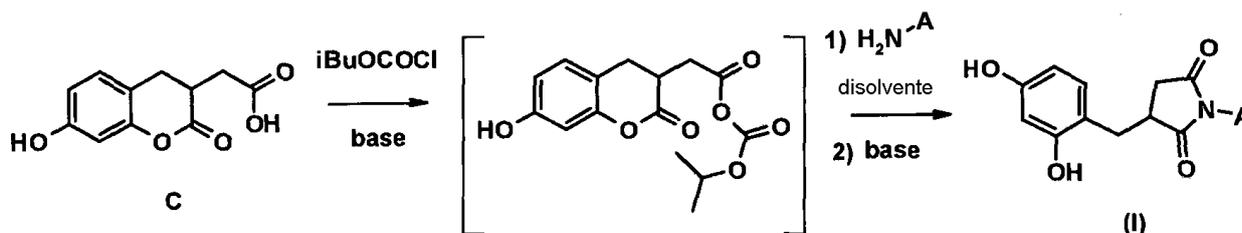
C) y opcionalmente llevando a cabo una reacción de acetilación para dar los compuestos (I) para los cuales R<sub>1</sub> = acetilo.

15 Los compuestos B1 para los cuales R es distinto de H se pueden obtener convencionalmente mediante esterificación selectiva en medio ácido de ácido itacónico con uno o más alcoholes de fórmula ROH (en la que R tiene los significados descritos anteriormente), como se describe en la bibliografía (Selective esterification of non-conjugated carboxylic acids in the presence of conjugated or aromatic carboxylic acids over active carbon supported methanesulphonic acid; Feng, Ze Wang; Zhao, Xin Qi; Bi, Hua, Science in China, Series B: Chemistry (2008), 1(10), 990-992/An efficient and regioselective esterification of dioic acids using PTSA; Devi, A. Rama; Rajaram, S. Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (2000), 39B(4), 294-296/A simple method for the preparation of monomethyl esters of dicarboxylic acids by selective esterification of the nonconjugated carboxyl group in the presence of an aromatic or conjugated carboxyl group; Ram, Ram N.; Meher, Nabin Kumar; Journal of Chemical Research, Synopses (2000), (6), 282-283.)

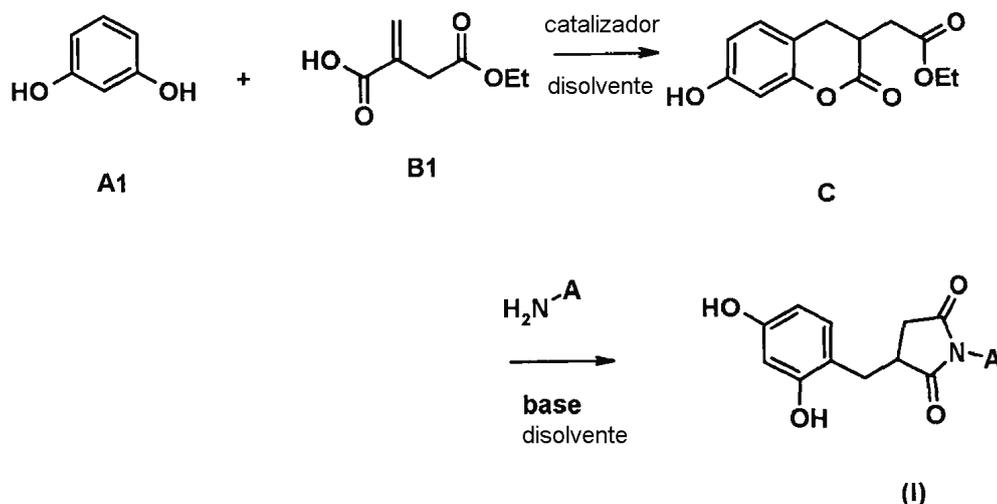
25 Según una realización particular de la etapa (B) del procedimiento sintético, cuando el grupo R del compuesto C representa H, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener activando el ácido C según técnicas conocidas para activar ácidos, descritas en particular en Comprehensive Organic Transformation por R. Larock, publicado por Wiley VCH, en el capítulo "Interconversión de nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados".

Las técnicas de activación de ácidos incluyen las siguientes:

- 30 - la formación intermedia de cloruro de ácido (por ejemplo, usando cloruro de tionilo o de oxalilo, o 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenamina),
- la formación intermedia de anhídrido mixto (por ejemplo usando un cloroformiato de alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como cloroformiato de isobutilo (esquema IV), en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina;
- 35 - la formación intermedia de carbamimidato o de acilfosfonato (por ejemplo usando carbodiimidas o cianofosfato de dietilo; Phosphorus in organic synthesis-XI, Amino acids and peptides-XXI, Reaction of diethyl phosphorocyanidate with carboxylic acids. A new synthesis of carboxylic esters and amides, Tetrahedron, 32, 1976, 2211-2217).



Esquema IV



Esquema V

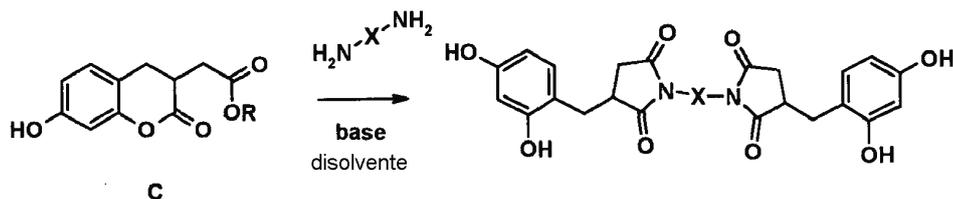
5 Los compuestos de fórmula (I) para los cuales  $R_1$  representa un grupo acetilo se pueden obtener acetilando compuestos de fórmula (I) para los cuales  $R_1 = H$ .

La reacción de acetilación se puede llevar a cabo con anhídrido acético o cloruro de acetilo, especialmente en presencia de un disolvente aprótico tal como tolueno, piridina o tetrahidrofurano.

10 La reacción de acetilación puede ser selectiva, empleando grupos protectores en las funciones que no van a ser acetiladas, llevando a cabo después una reacción de desprotección, según las técnicas conocidas de síntesis orgánica.

Todas estas etapas pueden emplear también estrategias de protección/desprotección que son de uso habitual en química orgánica, como se compila en el trabajo "Protecting Groups in Organic Synthesis", Greene, Wuts, Wiley Interscience.

15 Según una realización particular del procedimiento de preparación, los compuestos de fórmula (I) para los cuales A representa un grupo de fórmula (II) como se describe anteriormente se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto C (III) en presencia de una diamina de fórmula (V)  $H_2N-X-NH_2$  según el esquema de reacción a continuación:



Esquema VI

20 La reacción puede tener lugar en presencia o ausencia de un disolvente, más particularmente tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

La reacción puede tener lugar en presencia de un catalizador seleccionado de catalizadores ácidos o catalizadores básicos de Lewis o Bronsted, tales como carbonato de potasio, trietilamina y diisopropilamina.

25 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de entre  $0^{\circ}C$  y  $200^{\circ}C$ , más particularmente entre  $30^{\circ}C$  y  $150^{\circ}C$ .

Los compuestos de fórmula (I) según la invención se emplean especialmente en el sector cosmético.

La composición según la invención comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula

(I) como se describe anteriormente.

Un medio fisiológicamente aceptable es un medio que es compatible con los materiales queratínicos de seres humanos, tales como la piel de la cara o cuerpo, los labios, las membranas mucosas, las pestañas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el pelo.

- 5 El compuesto (I) se puede presentar en la composición según la invención en una cantidad que puede estar entre 0,01% y 10% en peso, preferiblemente entre 0,1% y 5% en peso, en particular de 0,5% a 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención es ventajosamente una composición cosmética: puede comprender adyuvantes que se emplean habitualmente en el sector cosmético.

- 10 Se incluyen en particular agua; disolventes orgánicos, especialmente alcoholes de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; aceites, especialmente aceites de hidrocarburos, aceites de silicona; ceras, pigmentos, cargas, colorantes, tensioactivos, emulsionantes; ingredientes activos cosméticos, filtros de UV, polímeros, espesantes, conservantes, perfumes, bactericidas, absorbentes de olores, y antioxidantes.

- 15 Estos adyuvantes cosméticos opcionales pueden estar presentes en la composición a razón de 0,001 a 80% en peso, en particular 0,1 a 40% en peso, con respecto al peso total de la composición. En cualquier caso, estos adyuvantes, y también sus proporciones, se seleccionarán por el experto en la técnica de tal manera que las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

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

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

- 30 La expresión "agente descamante" significa cualquier compuesto capaz de actuar:

- 40 - ya sea directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, tal como los β-hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (incluyendo el ácido n-octanoil-5-salicílico); los α-hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea; el ácido genticónico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora japonica*; el resveratrol;

- 45 - o bien sobre las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de las corneodesmosomas, las glicosidasas, la enzima quimotriptica del estrato córneo (SCCE), u otras proteasas (tripsina, similar a quimiotripsina). Estas incluyen agentes para quelar sales minerales: el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido (N-2-hidroxi-etilpiperazin-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico (procisteína); los derivados de alfa-aminoácidos de tipo glicina (tales como los descritos en el documento EP-0 852 949, y también el metil-glicina-diacetato de sodio comercializado por BASF bajo la denominación comercial de Trilon M); la miel; los derivados de azúcar tales como la O-octanoil-6-D-maltosa y la N-acetilglucosamina.

- 50 Los agentes descamantes están presentes generalmente en la composición según la invención en proporciones que oscilan de 0,01 a 15% en peso, y preferiblemente que oscilan de 0,1 a 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- 55 Los agentes calmantes utilizables en la composición según la invención incluyen los siguientes: los triterpenos pentacíclicos y los extractos de plantas (por ejemplo: *Glycyrrhiza glabra*) que los contienen, por ejemplo el ácido β-glicirretínico y sus sales y/o sus derivados (monoglucuronido del ácido glicirretínico, el glicirretinato de estearilo, el ácido 3-estearoiloxi-glicirretínico), el ácido ursólico y sus sales, el ácido oleanólico y sus sales, el ácido betunílico y sus sales, un extracto de *Paeonia suffruticosa* y/o *lactiflora*, las sales del ácido salicílico y en particular el salicilato de

zinc, los ficosacáridos de la compañía Codif, un extracto de *Laminaria saccharina*, el aceite de cáñola, el bisabolol y los extractos de manzanilla, la alantoína, el Sépivital EPC (diéster fosfórico de vitaminas E y C) de SEPPIC, los aceites insaturados omega 3 tales como los aceites de rosa mosqueta, de grosella negra, de ecchio, de pescado, extractos de plancton, la capriloilglicina, el Seppicalm VG (palmitoilprolina de sodio y *Nymphaea alba*) de SEPPIC, un extracto de *Pygeum*, un extracto de *Boswellia serrata*, un extracto de *Centipeda cunnighami*, un extracto de *Helianthus annuus*, un extracto de *Linum usitatissimum*, los tocotrienoles, los extractos de *Cola nitida*, el piperonal, un extracto de clavo, un extracto de *Epilobium angustifolium*, *Aloe vera*, un extracto de *Bacopa moniera*, los fitoesteroles, la cortisona, la hidrocortisona, la indometacina y la betametasona.

Los agentes calmantes están presentes generalmente en la composición según la invención en proporciones que oscilan de 0,01 a 15% en peso, y preferiblemente que oscilan de 0,1 a 10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Los agentes fotoprotectores orgánicos se seleccionan especialmente de los antranilatos; los derivados cinámicos; los derivados de dibenzoilmetano; los derivados salicílicos, los derivados del alcanfor; los derivados de triazina tales como los descritos en las solicitudes de patente US 4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243, EP944624, los derivados de benzofenona; los derivados de  $\beta,\beta$ -difencilacrilato; los derivados de benzotriazol; los derivados de benzalmalonato; los derivados de bencimidazol; las imidazolininas; los derivados bis-benzazolilo como los descritos en las patentes EP669323 y US 2463264; los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); los derivados de metilbis(hidroxifenilbenzotriazol) como se describen en las solicitudes de patente US 5237071, US 5166355, GB 2303549, DE 19726184 y EP893119; y los polímeros filtrantes y siliconas filtrantes tales como los descritos especialmente en la solicitud de patente WO 93/04665; los dímeros a base de  $\alpha$ -alquilestireno, tales como los descritos en la solicitud de patente DE 19855649.

Los agentes fotoprotectores inorgánicos se pueden seleccionar de pigmentos o nanopigmentos (tamaño medio de las partículas primarias: generalmente entre 5 nm y 100 nm, y preferiblemente entre 10 nm y 50 nm) de óxidos metálicos recubiertos o no, por ejemplo nanopigmentos de óxido de titanio (amorfo o cristalizado en forma de rutilo y/o anatasa), de óxido de hierro, de óxido de zinc, de óxido de circonio o de óxido de cerio, que son todos agentes fotoprotectores de UV bien conocidos en sí. Los agentes de recubrimiento estándar son, además, alúmina y/o estearato de aluminio. Tales nanopigmentos de óxidos metálicos, recubiertos o no recubiertos, se describen en particular en las solicitudes de patente EP518772 y EP518773.

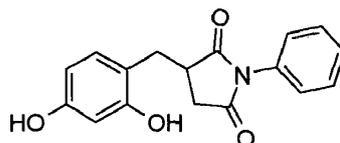
Los agentes fotoprotectores están presentes generalmente en la composición según la invención en proporciones que oscilan de 0,1 a 20% en peso, y preferiblemente que oscilan de 0,2 a 15% en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención puede presentarse en cualquier forma galénica normalmente usada en el sector cosmético, y especialmente en forma de una disolución acuosa o hidroalcohólica, opcionalmente gelificada, una dispersión, opcionalmente una dispersión bifásica, del tipo loción, una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o múltiple (por ejemplo W/O/W u O/W/O), un gel acuoso, una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo ser estas esférulas nanopartículas poliméricas tales como nanoesferas y nanocápsulas, o todavía mejor, vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico; geles acuosos u oleosos. Estas composiciones se preparan según los métodos habituales. Según esta invención, se usa preferiblemente una composición en forma de una emulsión, especialmente una emulsión de aceite en agua.

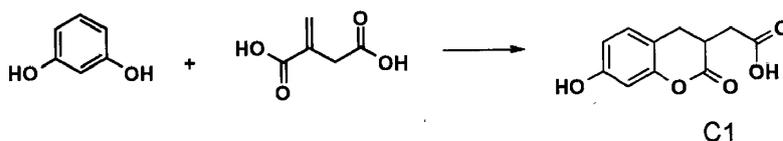
La composición según la invención puede constituir una composición para el cuidado de la piel, y especialmente una crema limpiadora, protectora, de tratamiento o de cuidado para la cara, las manos, los pies, los principales pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche,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

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

#### Ejemplo 1: Síntesis de compuesto 10



a) Síntesis de ácido (7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acético (C1)



5 En un matraz de fondo redondo equipado con un aparato Dean-Stark, se disolvieron 10 g de resorcinol y 11,8 g de ácido itacónico en 150 ml de una mezcla de tolueno/dioxano (relación de volumen 1/1) en presencia de resina Amberlyst 15 de Aldrich. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. Tras enfriar, el producto bruto de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo caliente. Esto dio 10 g de un polvo blanco, que corresponde al producto esperado (50% de rendimiento).

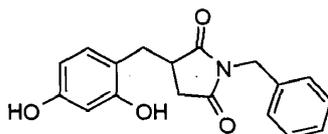
Punto de fusión: 174-175°C

b) Síntesis de compuesto 10:

10 Una disolución de 450 mg (2 mmoles) de ácido (7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acético (obtenido según la etapa a) descrita anteriormente, en 15 ml de tetrahidrofurano (THF), se mezcló con 223 mg (2,2 mmoles) de trietilamina y 0,3 g (2,2 mmoles) de clorofornato de isobutilo. Tras la reacción, esta disolución se añadió a 250 mg (2,2 mmoles) de fenilamina (o anilina = amina A-NH<sub>2</sub>, con A = fenilo) en 15 ml de THF. Después de agitar a 20°C, la mezcla de reacción se concentró a vacío y después en THF a 40°C en presencia de carbonato de potasio, tras lo cual, después de la filtración, concentración del filtrado y purificación mediante cromatografía sobre una columna de sílice, se obtuvieron 0,18 g (30% de rendimiento) del compuesto esperado 10.

15 La RMN <sup>1</sup>H y el espectro de masas están en concordancia con la estructura del producto esperado.

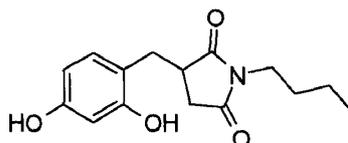
### Ejemplo 2: Síntesis de compuesto 11



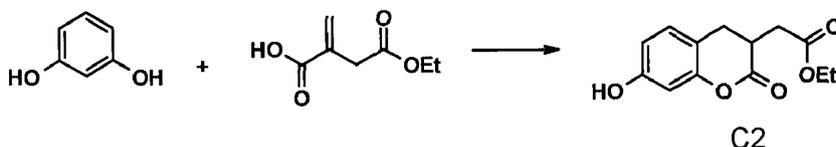
20 Se repitió el procedimiento descrito en Ejemplo 1 b) anterior, usando bencilamina. Esto dio 0,35 g (56% de rendimiento) de compuesto 11.

La RMN <sup>1</sup>H y el espectro de masas están en concordancia con la estructura del producto esperado.

### Ejemplo 3: Síntesis de compuesto 7



a) Síntesis de (7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acetato de etilo (C2):



25 Se mezclaron 100 ml de tolueno con 4,4 g (0,04 moles) de resorcinol y 6,32 g (0,04 moles) del monoéster etílico del ácido itacónico, y también 8,8 g de resina Amberlyst 15 de Aldrich. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se separó por filtración hasta enfriamiento. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 50:1), para dar, tras recrystalizar en una mezcla 3/1 de hexano/acetato de etilo, 4,6 g (46% de rendimiento) de la lactona esperada C2 en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 102-103°C

La RMN <sup>1</sup>H y el espectro de masas están en concordancia con la estructura del producto esperado.

b) Síntesis de compuesto 7:

35 Una disolución de 5,5 g (22 mmoles) de (7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acetato de etilo (compuesto C2) en 50 ml de THF se mezcló con 1,6 g (22 mmoles) de butilamina (amina A-NH<sub>2</sub> con A = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) y 3 g (22 mmoles) de

carbonato de potasio. La mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas. Después de filtrar y concentrar el filtrado, el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna de sílice para dar 5 g (82% de rendimiento) del compuesto esperado 7.

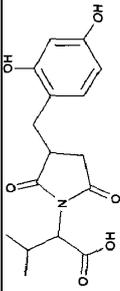
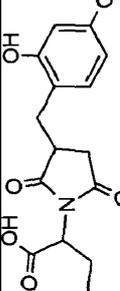
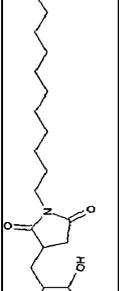
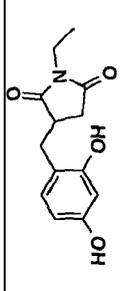
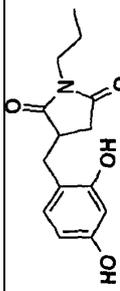
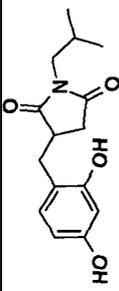
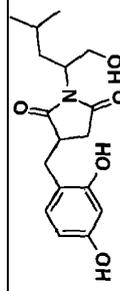
Punto de fusión: 122-123°C

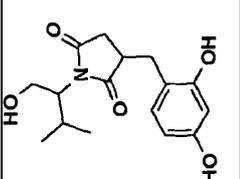
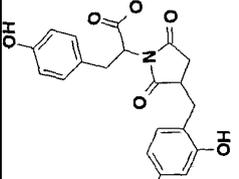
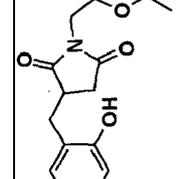
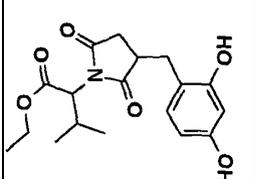
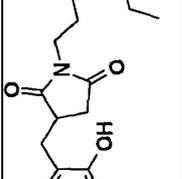
- 5 La RMN  $^1\text{H}$  y el espectro de masas están en concordancia con la estructura del producto esperado.

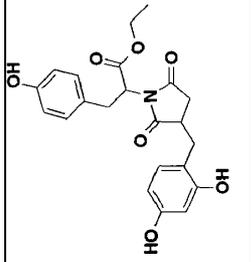
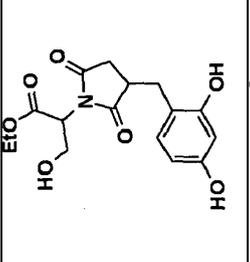
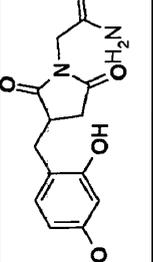
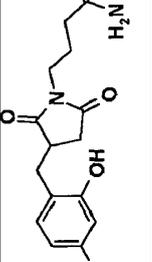
**Ejemplos 4 a 25: Síntesis de compuestos**

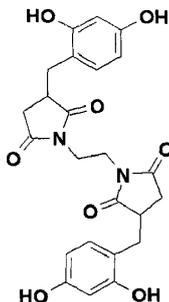
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3 b) anterior, usando una amina diferente como se especifica en la tabla a continuación:

Ejemplo / compuesto	Estructura	A-NH <sub>2</sub> reaccionante	Rendimiento	Análisis
4 Compuesto		NH <sub>3</sub>	37	RMN/MS en concordancia
1				p.f.: 200-201°C
5 Compuesto 32		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOCCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	84	RMN/MS en concordancia p.f.: 138-139°C
6 Compuesto 12		OHC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	85	RMN/MS en concordancia p.f.: 126-128°C
7 Compuesto 55		NH <sub>2</sub> OH	30	RMN/MS en concordancia
8 Compuesto 60		H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>	19	RMN/MS en concordancia p.f.: 190-192°C
9 Compuesto 34		CH <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )-COOEt (Éster etílico de alanina)	55	RMN/MS en concordancia

Ejemplo / compuesto	Estructura	A-NH <sub>2</sub> reaccionante	Rendimiento	Análisis
4 Compuesto		NH <sub>3</sub>	37	RMN/MS en concordancia
10 Compuesto 27		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH(NH <sub>2</sub> )-COOH Valina	56	RMN/MS en concordancia
11 Compuesto 26		Leucina	53	RMN/MS en concordancia
12 Compuesto 9		C <sub>14</sub> H <sub>3</sub> ONH <sub>2</sub>	40	RMN/MS en concordancia
13 Compuesto 3		Etilamina	33	RMN/MS en concordancia
14 Compuesto 4		Propilamina	15	RMN/MS en concordancia
15 Compuesto 6		Isobutilamina	14	RMN/MS en concordancia
16 Compuesto 15		Leucinol	30	RMN/MS en concordancia

Ejemplo / compuesto	Estructura	A-NH <sub>2</sub> reaccionante	Rendimiento	Análisis
4 Compuesto		NH <sub>3</sub>	37	RMN/MS en concordancia
17 Compuesto 16		Valinol	22	RMN/MS en concordancia
18 Compuesto 31		Tirosina	15	RMN/MS en concordancia
19 Compuesto 33		Éster isopropílico de glicina	50	RMN/MS en concordancia
20 Compuesto 35		Éster etílico de valina	38	RMN/MS en concordancia
21 Compuesto 37		Amino-butirato de etilo	10	RMN/MS en concordancia

Ejemplo / compuesto	Estructura	A-NH <sub>2</sub> reaccionante	Rendimiento	Análisis
4 Compuesto		NH <sub>3</sub>	37	RMN/MS en concordancia
22 Compuesto 42		Éster etílico de tirosina	42	RMN/MS en concordancia
23 Compuesto 43		Éster etílico de serina	25	RMN/MS en concordancia
24 Compuesto 46		Amida de glicina	46	RMN/MS en concordancia
25 Compuesto 47		Amida amino butírica	66	RMN/MS en concordancia

**Ejemplo 26: Preparación de compuesto 69**

5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 1 g (0,004 moles) de (7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acetato de etilo (compuesto C2), 0,829 g (0,06 moles) de carbonato de potasio y 0,120 g (0,02 moles) de etilendiamina en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 12 horas. Después de filtrar las sales, el filtrado se concentró a vacío y después se recogió en acetato de etilo. El precipitado así obtenido se filtró. Se purificó sobre una columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95/5) para dar 0,35 g (33% de rendimiento) de un polvo blanco que corresponde al producto esperado.

Punto de fusión: 125°C

10 La RMN <sup>1</sup>H y el espectro de masas están en concordancia con la estructura del producto esperado.

**Ejemplo 27: Demostración de la actividad sobre melanogénesis constitutiva**

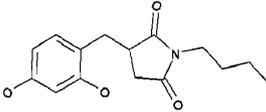
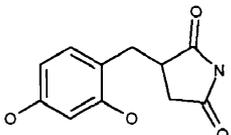
15 Un ensayo biológico demostró la actividad despigmentante de los compuestos 1, 7, 12 y 32. El efecto modulador del compuesto 1 sobre la melanogénesis se midió mediante el método descrito en la patente FR-A-2734825, y también en el artículo de R. Schmidt, P. Krien y M. Régnier, Anal. Bichem., 235 (2), 113-18, 1996. Este ensayo se realiza sobre un cocultivo de queratinocitos y melanocitos.

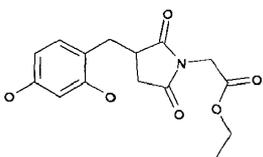
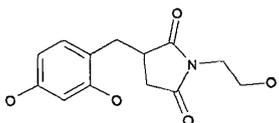
Para el compuesto ensayado, se determinaron los siguientes parámetros:

- la citotoxicidad, mediante la estimación de la incorporación de leucina,
  - la actividad inhibidora sobre la síntesis de melanina, estimando la relación de la incorporación de tiouracilo con la incorporación de leucina, con respecto a 100% del control (el control corresponde al ensayo realizado sin compuesto a ensayar). Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración para la que se inhibe el 50% de la síntesis de melanina).
- 20

El ensayo también se llevó a cabo con arbutina y ácido kójico, que son compuestos despigmentantes conocidos.

Los resultados están reunidos en la tabla siguiente:

Compuesto	Citotoxicidad en cocultivo	IC <sub>50</sub>
Arbutina	No citotóxica	No lograda (o mayor que 500 μM)
Ácido kójico	100 μM	No lograda (o mayor que 500 μM)
Compuesto 7 (Ejemplo 3) 	No citotóxico	8,3 μM
Compuesto 1 (Ejemplo 4) 	No citotóxico	52 μM

Compuesto	Citotoxicidad en cocultivo	IC50
Compuesto 32 (Ejemplo 5) 	No citotóxico	9,2 $\mu$ M
Compuesto 12 (Ejemplo 6) 	No citotóxico	14,9 $\mu$ M

Los compuestos 1, 7, 12 y 32 según la invención demuestran por lo tanto su eficacia inhibiendo la melanogénesis y, además, son más eficaces que la arbutina y el ácido kójico.

#### Ejemplo 28

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

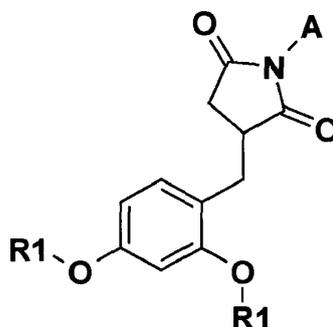
Compuesto 7 (Ejemplo 3)	2%
Carbomer (Carbopol 981 de Lubrizol)	1%
Conservante	cs
Agua	cs 100%

Cuando se aplica a la piel, la composición elimina manchas marrones.

Se preparó una composición similar con el compuesto 1 (Ejemplo 15) o el compuesto 32 (Ejemplo 5) o el compuesto 12 (Ejemplo 6).

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos of formula (I):



en la que:

5 R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

A representa un radical seleccionado de:

a) -H;

10 b) – un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- o una combinación de los mismos, tal como -NHCO-, -NHCONH-, y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -OR<sub>5</sub>

ii) -SR<sub>5</sub>

iii) -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

15 iv) -CONHR<sub>6</sub>

v) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

vi) -COOR<sub>6</sub>

vii) -NHCONHR<sub>6</sub>

viii) -C(O)alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

20 ix) un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

25 x) un heterociclo no aromático saturado o insaturado, que tiene de 5 a 8 miembros, y que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo posible que uno de los miembros sea un grupo carbonilo;

c) – un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales seleccionados de grupos alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

30 d) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

e) -OR<sub>4</sub>;

f) -C(O)NHR<sub>4</sub>;

g) C(O)alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>

en los que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son idénticos o diferentes, representan un radical seleccionado de:

35 a) -H;

b) – un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- o una combinación de los mismos, tal como -NHCO-, -NHCONH-, y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de -OR<sub>5</sub>;

5 c) un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

siendo posible que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> formen, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene 5 a 8 miembros y puede contener uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- y/o está opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que contiene opcionalmente uno o más radicales seleccionados de hidroxilo o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10

R<sub>4</sub> representa un radical seleccionado de:

a) -H

b) un alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

15

i) -COOR<sub>6</sub>,

ii) un radical (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

20

c) un grupo (hetero)arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S y está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

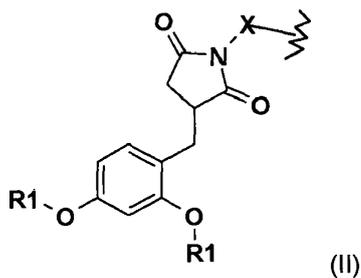
R<sub>5</sub> se selecciona de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son idénticos o diferentes, se seleccionan de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(hetero)arilo de C<sub>6</sub> que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, más particularmente un grupo bencilo;

25

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden formar, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene de 5 a 8 miembros y puede contener uno o más heteroátomos o restos seleccionados de N, O y -CO- y/o está opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

h) un radical de fórmula (II):



30

en la que:

X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificada de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arileno de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenileno, o un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquileno C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenileno-alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de -OH, -COOR<sub>6</sub> en el que R<sub>6</sub> representa H o un grupo hidrocarbonado alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

35

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

y, cuando A representa un radical de fórmula (II), todos los radicales R<sub>1</sub> en los compuestos de fórmula (I) son idénticos;

40

y también sus sales, sus solvatos, sus isómeros ópticos y sus racematos.

2. Compuestos según la reivindicación anterior, en los que:

$R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

A representa un radical seleccionado de:

a) - H

5 b) – un grupo alquilo saturado cíclico de  $C_3-C_8$  o ramificado de  $C_3-C_{16}$  o insaturado de  $C_2-C_{16}$  o lineal de  $C_1-C_{16}$  que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o restos seleccionado de N, O, -CO- y -NHC(O)- y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -OH,

ii) alcoxi de  $C_1-C_4$ ,

10 iii) -COOR<sub>6</sub>,

iv) -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, en el que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son idénticos o diferentes, representan H o un grupo alquilo saturado cíclico de  $C_3-C_8$  o insaturado de  $C_2-C_8$  o ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$ ;

v) un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de  $C_1-C_4$ ;

15 vi) un heterociclo saturado o insaturado no aromático que tiene de 5 a 8 miembros, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo posible que uno de los miembros sea un grupo carbonilo;

c) un grupo arilo de  $C_5-C_{12}$ , tal como fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de OH, alcoxi de  $C_1-C_4$  y alquilo de  $C_1-C_4$ ;

20 d) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son idénticos o diferentes, significan:

i) H;

ii) un grupo alquilo saturado cíclico de  $C_3-C_8$  o insaturado de  $C_2-C_8$  o ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno y/o que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi de  $C_1-C_4$  tal como metoxi;

25 iii) un grupo arilo de  $C_5-C_{12}$  que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de  $C_1-C_4$ ;

siendo posible que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> formen, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene de 5 a 8 miembros, pudiendo dicho heterociclo contener uno o más átomos de oxígeno y/o estando opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de  $C_1-C_6$  que contiene opcionalmente uno o más radicales seleccionados de hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_4$ ;

30

e) -OR<sub>4</sub>

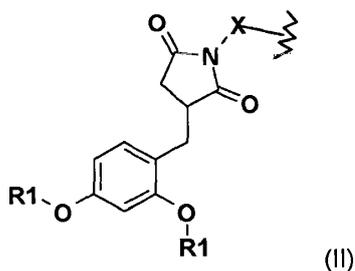
f) -C(O)NHR<sub>4</sub>,

en el que R<sub>4</sub> significa un radical seleccionado de -H, un grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

35 i) -COOR<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> es como se define antes;

ii) un radical arilo de  $C_5-C_{12}$ ,

g) un radical de fórmula (II)



en la que g representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificada de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo arileno de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes seleccionados de OH o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo.

5 3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que:

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo;

A representa un radical seleccionado de:

a) H

10 b) un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> que está opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados de N y O y/o está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -OH

ii) alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

iii) -CONH<sub>2</sub>;

15 iv) -COOR<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> significa H o un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

v) un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 vi) un heterociclo no aromático, saturado o insaturado, que tiene de 5 a 8 miembros, que comprende uno o más átomos de nitrógeno, siendo posible que uno de los miembros sea un resto carbonilo;

c) un grupo arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenilo;

d) -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son idénticos o diferentes, representan H o un grupo alquilo saturado cíclico de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o insaturado de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o un grupo arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> tal como fenilo;

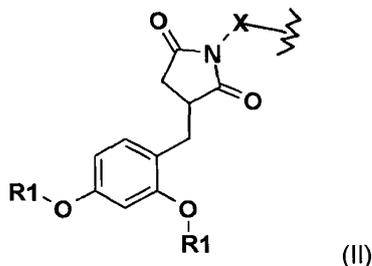
25 siendo posible que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> formen, junto con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene de 5 a 8 miembros, siendo posible que dicho heterociclo contenga un átomo de oxígeno y/o estando opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que contiene uno o más radicales seleccionados de hidroxilo o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30 e) -OR<sub>4</sub>, en el que R<sub>4</sub> representa H o un grupo alquilo saturado ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de:

i) -COOH,

ii) un radical arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> tal como fenilo;

f) un radical de fórmula (II)



35 en la que X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o ramificada de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo arileno de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, tal como fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R<sub>1</sub> = H.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que los compuestos tienen uno de los siguientes significados:

- a)  $R_1 = H$  y  $A = H$ ;
- b)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_{16}$  o lineal de  $C_1-C_{16}$ ;
- 5 c)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y está opcionalmente sustituido con un grupo  $-SR_5$ , en el que  $R_5 = H$  o alquilo de  $C_1-C_4$ ;
- d)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo fenilo o bencilo;
- e)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo ramificado de  $C_3-C_8$  o de  $C_1-C_8$  que está sustituido con un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o un grupo alcoxi de  $C_1-C_4$ ;
- 10 f)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está sustituido con un grupo  $-COOH$ , que está opcionalmente sustituido con un grupo  $SR_5$ , en el que  $R_5 = H$  o alquilo de  $C_1-C_4$ ;
- g)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está sustituido con un grupo  $-COOR_6$ , en el que  $R_6$  significa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , y está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo y/o un grupo  $-SR_5$ , en el que  $R_5 = H$  o alquilo de  $C_1-C_4$  y/o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos, o un radical imidazol;
- 15 h)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_8$  o lineal de  $C_1-C_8$  que está sustituido con un grupo  $-CONH_2$ , que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos, o un grupo  $-COOR_6$ , en el que  $R_6$  representa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ;
- i)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo  $-OR_4$ , en el que  $R_4$  representa H, un grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_6$  o lineal  $C_1-C_6$  que está opcionalmente sustituido con un grupo  $-COOH$  o un grupo fenilo;
- 20 j)  $R_1 = H$  y  $A = -NR_2R_3$ , en el que  $R_2$  y  $R_3$ , que son idénticos o diferente, representan H o un grupo alquilo saturado ramificado de  $C_3-C_6$  o lineal de  $C_1-C_6$ , o un grupo fenilo;
- siendo posible que  $R_2$  y  $R_3$  formen, con el nitrógeno que los porta, un heterociclo que tiene 5 ó 6 miembros y que puede contener un átomo de oxígeno, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada de  $C_1-C_6$  que contiene opcionalmente uno o más radicales seleccionado de hidroxilo o alcoxi de  $C_1-C_4$ ;
- 25 k)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo ramificado de  $C_3-C_6$  o lineal de  $C_2-C_6$  interrumpido con un grupo  $-CONH-$  y sustituido con un grupo  $COOH$ ;
- l)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo cíclico de  $C_5-C_6$  interrumpido con un grupo  $-CONH-$ ;
- 30 m)  $R_1 = H$  y  $A =$  grupo alquilo cíclico de  $C_5-C_6$  interrumpido con un átomo de oxígeno;
- n)  $R_1 = H$  y  $A =$  radical de fórmula (II) como se describe anteriormente, en el que X representa una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de  $C_5-C_8$  o ramificada de  $C_3-C_6$  o lineal de  $C_1-C_6$  o un grupo fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados por que se seleccionan de los siguientes compuestos:

- 3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona
- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-metilpirrolidin-2,5-diona
- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-etilpirrolidin-2,5-diona
- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-propilpirrolidin-2,5-diona
- 40 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-isopropilpirrolidin-2,5-diona
- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-isobutilpirrolidin-2,5-diona
- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-butilpirrolidin-2,5-diona
- diacetato de 4-[(1-butil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)metil]bencen-1,3-diilo
- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-tetradecilpirrolidin-2,5-diona
- 45 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona

- 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-bencilpirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-3-metilpentan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 5 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-[1-hidroxi-4-(metilsulfanil)butan-2-il]pirrolidin-2,5-diona  
 10 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-[2-(4-hidroxifenil)etil]pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirrolidin-2,5-diona  
 ácido [3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acético  
 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoico  
 15 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilpentanoico  
 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-metilpentanoico  
 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilbutanoico  
 ácido 4-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanoico  
 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-sulfanilpropanoico  
 20 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-(metilsulfanil)butanoico  
 ácido 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(4-hidroxifenil)propanoico  
 [3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetato de etilo  
 [3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetato de isopropilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoato de etilo  
 25 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilbutanoato de etilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de etilo  
 4-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanoato de etilo  
 4-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanoato de isopropilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-metilpentanoato de etilo  
 30 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-metilpentanoato de etilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-fenilpropanoato de etilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-hidroxiopropanoato de etilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-sulfanilpropanoato de etilo  
 35 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-(metilsulfanil)butanoato de etilo  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]acetamida  
 4-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]butanamida

- 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-fenilpropanamida  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-(4-hidroxifenil)propanamida  
 2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-3-hidroxipropanamida  
 4-amino-2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]-4-oxobutanoato de etilo  
 5 N-{2-[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]propanoil}alanina  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(2-oxoazepan-3-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-hidroxipirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-metoxipirrolidin-2,5-diona  
 10 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-etoxipirrolidin-2,5-diona  
 ácido {[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]oxi}acético  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-benciloxipirrolidin-2,5-diona  
 1-amino-3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(dimetilamino)pirrolidin-2,5-diona  
 15 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(morfolin-4-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-2'-(metoximetil)-1,1'-bipirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(fenilamino)pirrolidin-2,5-diona  
 1,1'-ciclohexan-1,3-diilbis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 1,1'-(ciclohexan-1,3-diildimetanodiil)bis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 20 1,1'-propan-1,3-diilbis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 1,1'-(2-hidroxipropan-1,3-diil)bis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 1,1'-etan-1,2-diilbis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 1,1'-bencen-1,4-diilbis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 1,1'-ciclohexan-1,4-diilbis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 25 1,1'-ciclohexan-1,2-diilbis[3-(2,4-dihidroxibencil)pirrolidin-2,5-diona]  
 2,6-bis[3-(2,4-dihidroxibencil)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]hexanoato de etilo  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-3-metilpentan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 30 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(2,3-dihidroxipropil)pirrolidin-2,5-diona  
 3-(2,4-dihidroxibencil)-1-(1,3-dihidroxipropan-2-il)pirrolidin-2,5-diona.

35 7. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada por que el compuesto (I) está presente en una cantidad de entre 0,01% y 10% en peso, preferiblemente entre 0,1% y 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizada por que comprende al menos un adyuvante seleccionado del grupo que consiste en agua; disolventes orgánicos, aceites de hidrocarburos, aceites de silicona, ceras, pigmentos, cargas, colorantes, tensioactivos, emulsionantes; ingredientes activos cosméticos, filtros de UV, polímeros, espesantes, conservantes, perfumes, bactericidas, ceramidas, absorbentes de olores, y antioxidantes.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado de agentes descamantes; agentes calmantes o agentes fotoprotectores orgánicos o inorgánicos, agentes hidratantes; agentes despigmentantes o propigmentantes; agente anti-glicación; inhibidores de NO-sintasa; agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos, o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; agentes miorrelajantes y/o agentes dermo-descontracturantes; agentes tensores; agentes antipolución y/o depuradores de radicales libres; agentes que actúan sobre la microcirculación; agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y sus mezclas.

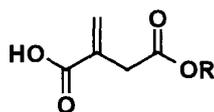
11. Método cosmético no terapéutico para despigmentar, aclarar y/o blanquear materiales queratínicos, que comprende aplicar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.

12. Método según la reivindicación anterior para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

13. Uso cosmético, no terapéutico, de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como un agente blanqueante, aclarante y/o despigmentante para materiales queratínicos.

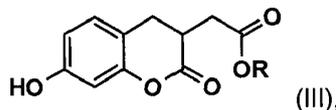
14. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las siguientes etapas:

- A) hacer reaccionar resorcinol con ácido itacónico o su anhídrido o uno de sus ésteres de fórmula (B1)



B1

en la que R representa H o un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, para formar un compuesto de fórmula (III)

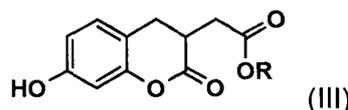


(III),

después

- B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III), opcionalmente en forma activada, con un compuesto de fórmula (IV) A-NH<sub>2</sub>, en la que A tiene el mismo significado descrito para los compuestos de fórmula (I) en una de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente en presencia de un catalizador básico o ácido, opcionalmente con calentamiento hasta una temperatura de entre 15°C y 200°C,
- C) opcionalmente llevar a cabo una reacción de acetilación.

15. Compuestos intermedios de fórmula (III):



(III)

en la que R representa H o un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o lineal de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.