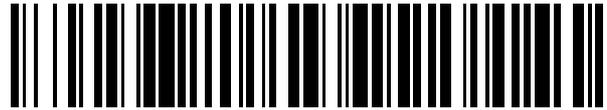


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 980**

51 Int. Cl.:

C07C 51/09 (2006.01)

C07C 59/52 (2006.01)

C07C 67/03 (2006.01)

C07C 69/732 (2006.01)

C07D 311/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2005 E 05715365 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 1718594**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de compuestos derivados de la cumarina**

30 Prioridad:

27.02.2004 US 789293

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

26.08.2015

73 Titular/es:

**UNILEVER N.V. (100.0%)
Weena 455
3013 AL Rotterdam , NL**

72 Inventor/es:

**HARICHIAN, BIJAN;
ROSA, JOSE GUILLERMO;
BARRATT, MICHAEL JAMES;
BOSKO, CAROL ANNETTE y
BAJOR, JOHN STEVEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 543 980 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de compuestos derivados de la cumarina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento de fabricación de compuestos derivados de la cumarina y, más específicamente, a un procedimiento de fabricación de compuestos derivados de la 7-hidroxi cumarina 4-sustituida. Los productos se pueden usar en composiciones cosméticas, por ejemplo, como agentes aclaradores de la piel.

Antecedentes de la invención

10 Muchas personas están preocupadas por el grado de pigmentación de su piel. Por ejemplo, personas con manchas de la edad o con pecas pueden desear que tales manchas pigmentadas sean menos pronunciadas. Otras pueden desear reducir el oscurecimiento de la piel causado por la exposición a la luz solar o aclarar su color natural de piel. Para satisfacer estas necesidades, se han realizado muchos intentos por desarrollar productos que reduzcan la producción de pigmento en los melanocitos. Sin embargo, las sustancias identificadas hasta ahora tienden a tener o una baja eficacia o efectos secundarios indeseables, tales como, por ejemplo, toxicidad o irritación de la piel. Así pues, existe la necesidad continua de nuevos agentes aclaradores de la piel, con eficacia global mejorada, así como
15 agentes que se prestan a facilitar el procesamiento en su fabricación.

Los derivados del resorcinol proporcionan beneficios cosméticos para la piel y el pelo. Determinados derivados del resorcinol, particularmente los derivados 4-sustituídos del resorcinol, son útiles en composiciones cosméticas para proporcionar beneficios de aclarado de la piel. Los derivados del resorcinol se describen en muchas publicaciones, que incluyen las de Torihara y col., patente de Estados Unidos N° 4.959.393; Hu y col., patente de Estados Unidos
20 N° 6.132.740; Bradley, y col., patente de Estados Unidos N° 6.504.037; y las solicitudes de patentes japonesas publicadas JP 2001-010925 y JP 2000-327557. Los derivados del resorcinol son compuestos conocidos y se pueden obtener fácilmente mediante diversos medios, incluyendo mediante un procedimiento en el que se condensan un ácido carboxílico saturado y resorcinol en presencia de cloruro de zinc y el condensado resultante se reduce con amalgama de zinc/ácido clorhídrico (Lille, y col., Tr. *Nauch-Issled. Inst. Slantsev* 1969, No. 18:127-134), o mediante
25 un procedimiento en el que el resorcinol y el correspondiente alcohol alquílico se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de alúmina a alta temperatura de 200 a 400 grados centígrados (Patente británica N° 1.581.428). Se divulgan compuestos aclaradores de la piel que se pueden derivar de la cumarina en la publicación de patente estadounidense N° 2004/0042983. Algunos de estos compuestos pueden ser irritantes para la piel.

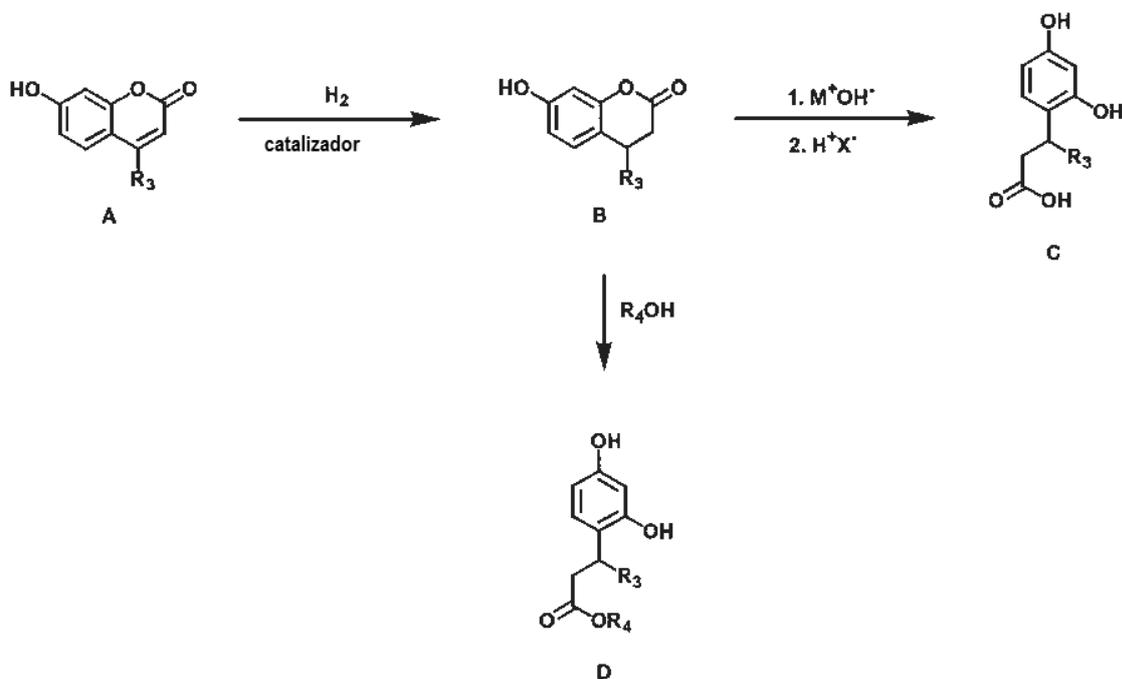
El documento EP 0 623 339 A divulga derivados de resorcina para su uso como agentes aclaradores de la piel. Los
30 solicitantes han descubierto ahora que el uso de los compuestos que pueden derivarse de derivados de la cumarina (si bien no se limitan a ser derivados de los mismos), proporcionan beneficios en cuanto al aclarado de la piel. Las estructuras y fórmulas químicas generales de estos compuestos se discuten más detalladamente en el presente documento a continuación. Los compuestos derivados de la hidroxi cumarina y, especialmente, los compuestos derivados de la 7-hidroxi cumarina 4-sustituida que se parecen a los derivados del resorcinol, se ha descubierto que
35 son eficaces y posiblemente menos irritantes para la piel y son relativamente sencillos de fabricar. Estos compuestos se denominan en el presente documento "derivados del resorcinol derivados de la cumarina." Los derivados del resorcinol derivados de la cumarina divulgados en el presente documento no se han usado previamente para el cuidado personal o, en particular, para el aclarado de la piel.

Sumario de la invención

40 Por tanto, la invención proporciona un procedimiento de fabricación de compuestos que tienen una fórmula general seleccionada de entre el grupo que consiste en B, C, D, y mezclas de los mismos, que comprende:

45

50



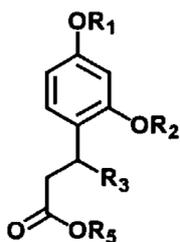
en la que

R₃ representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heteroalquilo C₁ - C₁₂, saturado o insaturado, cíclico o acíclico, lineal o ramificado;

- 5 R₄ representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo C₁ - C₂₂, que contiene o no un heteroátomo, saturado o insaturado, cíclico o acíclico, lineal o ramificado.

El procedimiento puede comprender, además, la sustitución de las posiciones 1,3-hidroxi del anillo de fenilo para dar un compuesto de la fórmula general I:

(I)



- 10 en la que cada uno de R₁ y/o R₂, o ambos, representa hidrógeno (H); grupos alquilo, alquenilo, acilo o heteroalquilo C₁ - C₁₂, saturados o insaturados, lineales o ramificados.

Descripción detallada de la invención

- 15 El uso de los compuestos, que pueden derivarse de derivados de la cumarina (si bien no se limitan a ser derivados de los mismos) proporciona beneficios en cuanto al aclarado de la piel. Las estructuras y fórmulas químicas generales de estos compuestos se discuten más detalladamente en el presente documento a continuación. Los compuestos derivados de la 7-hidroxi cumarina 4-sustituida se ha descubierto que son agentes cosméticos, particularmente, agentes aclaradores de la piel, eficaces y son relativamente sencillos de producir.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "composición cosmética" pretende describir composiciones para aplicación tópica a la piel humana.

- 20 El término "piel" tal y como se usa en el presente documento incluye la piel de la cara, el cuello, el pecho, la espalda, los brazos, las axilas, las manos, las piernas, y el cuero cabelludo.

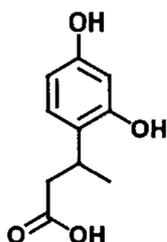
Excepto en los ejemplos, o a menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los números en esta descripción que indican cantidades de material o condiciones de reacción, propiedades físicas de los materiales y/o el uso, se ha de entender que están modificados por la palabra "aproximadamente". Todas las cantidades son en peso de la composición, a menos que se indique otra cosa.

- 5 Es necesario señalar que cuando se especifica cualquier intervalo de concentración, cualquier concentración particular superior se puede asociar con cualquier concentración particular inferior. Para evitar cualquier duda la palabra "que comprende" pretende significar que incluye pero no necesariamente "que consiste en" o que "está compuesto por". En otras palabras, el listado de opciones o etapas no ha de ser exhaustivo.

Agentes aclaradores de la piel

- 10 El presente documento divulga compuestos de fórmula general I, composiciones que incluyen a los mismos, y su uso cosmético, particularmente como agentes aclaradores de la piel. Una ventaja particular de las composiciones y procedimientos es que los compuestos de fórmula general I pueden ser menos irritantes para la piel que otros compuestos aclaradores de la piel, incluso que aquellos con estructura similar, y son relativamente sencillos de fabricar.
- 15 Uno de los compuestos de mayor preferencia está representado por la fórmula II:

(II)



- 20 Este compuesto de mayor preferencia, denominado en el presente documento compuesto derivado de la 4-metil 7-hidroxi cumarina, o derivado del resorcinol derivado de la cumarina, se puede preparar mediante hidrogenación catalítica (catalizador de níquel o paladio, preferiblemente Pd sobre un sustrato de carbono, es decir, Pd/C) de la 4-metil 7-hidroxi cumarina seguida de hidrólisis. Los grupos hidroxilo se pueden sustituir adicionalmente mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica, tal como mediante esterificación. Pueden estar disponibles también otros procedimientos de derivación de compuestos.

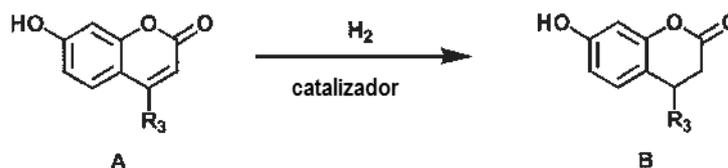
- 25 Las composiciones generalmente contienen de un 0,000001 a un 50 % en peso de la composición de los compuestos derivados de la cumarina de fórmula general I. Se prefieren los compuestos de la fórmula II. La cantidad de los compuestos derivados de la cumarina está preferiblemente en el intervalo del 0,00001 % al 10 % en peso, más preferiblemente del 0,001 al 7 % en peso, siendo lo más preferible del 0,01 al 5 % en peso, de la cantidad total de una composición cosmética.

Se pueden incluir otros agentes beneficiosos para la piel en las composiciones útiles para el procedimiento. Se pueden incluir también protectores solares orgánicos e inorgánicos.

30 Procesos

Procedimientos sintéticos

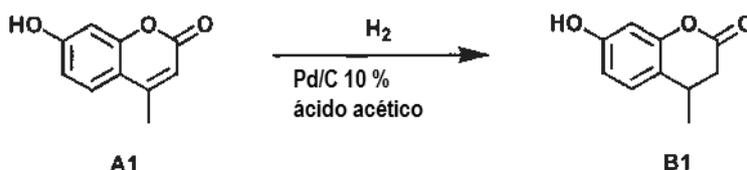
I. Hidrogenación de 7-hidroxi cumarinas 4-sustituidas



Procedimiento general

- 35 Se carga un recipiente de reacción de alta presión con el compuesto de la fórmula general A, una 7-hidroxi cumarina 4-sustituida (preferiblemente, una 4-alkil-7-hidroxi cumarina), en un disolvente adecuado (por ejemplo, ácido acético, alcohol, disolventes orgánicos y mezclas de los mismos) y se añade un catalizador (por ejemplo,

5 catalizadores homogéneos o heterogéneos tales como Pd y/o Ni unidos a una matriz adecuada y mezclas de los mismos). El reactor se presuriza con hidrógeno (por ejemplo, de 690 kPa a 5,5 MPa [de 100 a 800 psi]) y se agita a una temperatura superior a 25 °C (por ejemplo, de 25 °C a 60 °C) hasta que se observa el consumo completo de la 7-hidroxi cumarina 4-sustituída (preferiblemente, la 4-alkil-7-hidroxi cumarina) según se controla usando un procedimiento analítico adecuado (por ejemplo, TLC (cromatografía de capa fina), GC (cromatografía de gases), LC (cromatografía líquida), consumo de hidrógeno, y combinaciones de los mismos). La mezcla de reacción se filtra a través de un soporte insoluble (por ejemplo, Celite®, gel de sílice, y combinaciones de los mismos), los disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica usando procedimientos de purificación tales como, por ejemplo, recristalización, destilación, y combinaciones de los mismos.



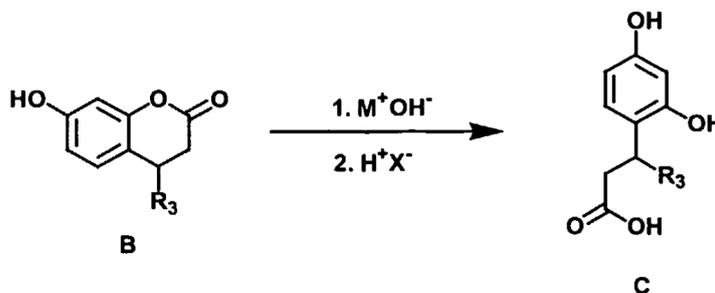
10

Procedimiento específico / Realización preferida: 7-hidroxi-3,4-dihidro-4-metil cumarina (B1)

15 Se cargó un hidrogenador Parr (1 l) con 7-hidroxi-4-metil cumarina, es decir, el compuesto de la fórmula A1, (60 g, 0,34 mol) y ácido acético (350 ml). Se añadió una suspensión de Pd/C al 10% (6,0 g) en ácido acético (150 ml) y el reactor se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno (4 X). El reactor se presurizó hasta 2,2 MPa (320 psi) con hidrógeno y se agitó a 30 °C durante 16 h, punto en el que no se consumió hidrógeno y la TLC (metanol al 4 %:cloroformo) mostró la formación clara de producto a expensas del material de partida. El reactor se evacuó, se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de Celite®. El disolvente se eliminó para dar un sólido blanco (60,5 g, 100 %). La recristalización en acetato de etilo:hexano proporcionó un producto puro en forma de un sólido blanco: p.e. 109-110 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,19 (d, JJ = 6,7, 3H), 2,52 (dd, JJ = 15,9, 7,3, 1H), 2,84 (dd, JJ = 15,9, 5,5, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 6,46 (d, JJ = 2,4, 1 H), 6,58 (dd, JJ = 8,2, 2,4, 1 H), 7,10 (d, JJ = 8,2, 1H), 9,66 (s, 1H); ¹³C (DMSO-d₆) δ 19,84, 27,87, 36,45, 103,17, 111,38, 118,29, 127,17, 151,45, 157,17, 168,11; m/z (EI; TMS derivatizado; M⁺) 250; IR (puro; cm⁻¹) 3379,6, 2969,2, 2930,2, 2871,5, 1748,0, 1630,7, 1601,4, 1518,4, 1454,89, 1352,3, 1283,9, 1249,7, 1239,9, 1152,0, 1117,8, 1078,7, 1020,1, 995,7, 942,0, 854,0, 814,9.

20

II. Hidrólisis de 3,4-dihidro-7-hidroxi cumarinas 4-sustituídas

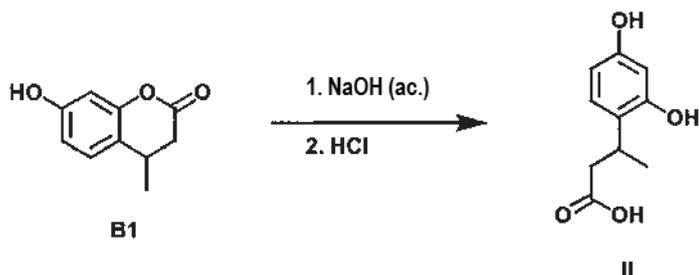


25

Procedimiento general

30 Se suspende en agua un compuesto de la fórmula general B, es decir, una 3,4-dihidro-7-hidroxicumarina 4-sustituída, y se añade un reactivo con un ion equivalente de hidróxido (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato unido a un polímero, y combinaciones de los mismos). La reacción se controla usando un procedimiento analítico adecuado (por ejemplo, TLC, GC, LC, y combinaciones de los mismos) hasta el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfría (por ejemplo, a temperaturas entre 0 y 10 °C) y se acidifica con un reactivo con un ion equivalente de hidrógeno (por ejemplo, ácido clorhídrico) hasta que el pH de la solución alcanza 1 o menos. La solución se extrae con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, dietil éter), la capa orgánica se seca usando un agente de secado insoluble (por ejemplo, sulfato sódico), se filtra y el disolvente se elimina. El producto se purifica usando procedimientos de purificación tales como, por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, o combinaciones de los mismos.

35



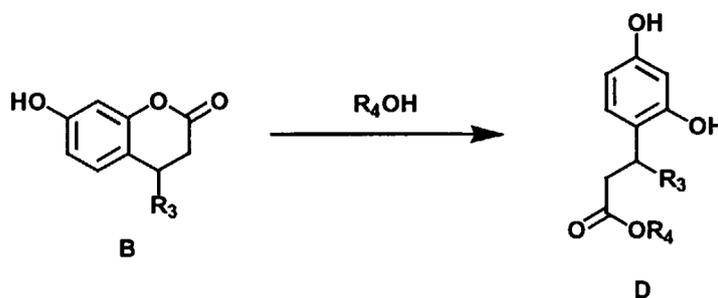
Procedimiento específico / Realización preferida: ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-butírico (compuesto de la fórmula general II)

5 Se añadió hidróxido sódico (5,0 M, 27 ml, 135 mmol) a una suspensión de 7-hidroxi-3,4-dihidro-4-metil cumarina (el compuesto de la fórmula B1) (8,0 g, 45 mmol) en agua (40 ml) a temperatura ambiente (20 °C) y la solución resultante se agitó durante 20 min. En este momento, la TLC (metanol al 4 %:cloroformo) mostró la formación clara de producto a expensas del material de partida. La solución se enfrió hasta 5 °C y se acidificó cuidadosamente con HCl concentrado hasta un pH inferior a 1, manteniendo la temperatura a menos de 15 °C durante la adición. La solución se extrajo con dietil éter (4 X 100 ml), las capas orgánicas se lavaron con NaCl saturado (4 X 50 ml), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó para dar un aceite naranja pálido. La purificación adicional mediante filtración a través de un lecho corto de gel de sílice y elución con acetato de etilo proporcionó un producto puro en forma de un sólido blanco (8,3 g, 94 %): p.e. 92-94 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13 (d, JJ = 7,0,3H), 2,33 (dd, JJ = 15,0, 8,9, 1H), 2,52 (dd, JJ = 15,5, 7,3, 1 H), 3,32 (m, 1H), 6,16 (dd, JJ = 8,2, 2,4, 1 H), 6,28 (d, JJ = 2,4, 1 H), 6,84 (d, JJ = 8,2, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 11,87 (s, 1 H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,39, 28,97, 41,0, 102,58, 106,01, 122,55, 127,27, 155,19, 156,18, 173,74; m/z (EI; TMS derivatizado; M⁺) 412; IR (puro; cm⁻¹) 3360,1, 2974,1, 2935,1, 2876,4, 1748,0, 1713,8, 1625,9, 1606,3, 1518,4, 1459,8, 1381,6, 1347,4, 1283,9, 1254,6, 1239,9, 1156,9, 1117,8, 1025,0, 981,0, 937,1, 849,1, 810,1.

10

15

III. Esterificación de 3,4-dihidro-7-hidroxi cumarinas 4-sustituidas

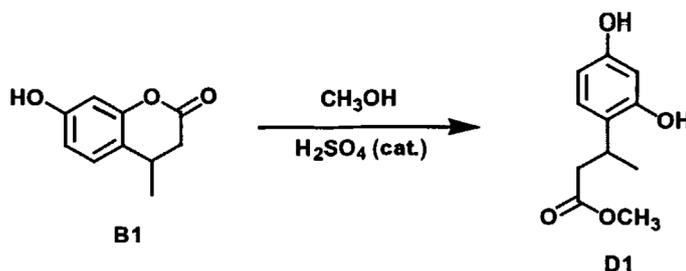


20 Procedimiento general

Se disuelve un compuesto de la fórmula general B, es decir, una 3,4-dihidro-7-hidroxi cumarina 4-sustituida, en el alcohol seleccionado o, de modo alternativo, la cumarina y el alcohol se disuelven en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano). Se añade un catalizador ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico, una resina ácida, o combinaciones de los mismos) y la reacción se controla usando un procedimiento analítico adecuado (por ejemplo, TLC, GC, LC, o combinaciones de los mismos) hasta el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se neutraliza parcialmente (hasta un pH de 4 a 7) con una base suave (por ejemplo, bicarbonato sódico acuoso) y se repartió entre un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, dietil éter) y agua. La capa orgánica se seca usando un agente de secado insoluble (por ejemplo, sulfato sódico), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica usando procedimientos de purificación tales como, por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía, y/o combinaciones de los mismos.

25

30



Procedimiento específico / Realización preferida: 3-(2,4-dihidroxifenil)-butirato de metilo (D1)

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (12 ml, 43 mmol) a una solución de 7-hidroxi-3,4-dihidro-4-metil cumarina (B1) (75,8 g, 430 mmol) en metanol (1 l) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 16 horas. En este momento, la TLC (metanol al 8 %:cloroformo) mostró la formación clara de producto a expensas del material de partida. La solución se neutralizó con una solución de NaHCO_3 al 7 % (50 ml) y la mayor parte del disolvente (750 ml) se eliminó a presión reducida. La solución se diluyó con acetato de etilo (1 l), se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado: NaCl saturado (1:1, 200 ml), NaCl saturado (2 X 200 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó para dar un aceite naranja. La purificación adicional mediante filtración a través de un lecho corto de gel de sílice y elución con metanol al 5 % en cloroformo proporcionó un producto puro en forma de un gel naranja pálido (87 g, 98 %): ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,13 (d, JJ = 7,0, 3H), 2,42 (dd, JJ = 15,0, 8,9, 1H), 2,58 (dd, JJ = 15,0, 5,8, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,55 (s, 3H), 6,15 (dd, JJ = 8,6, 2,4, 1 H), 6,28 (d, JJ = 2,4, 1H), 6,84 (d, JJ = 8,2, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,11 (s, 1H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 20,16, 29,09, 40,77, 51,00, 102,55, 106,02, 122,09, 127,04, 155,18, 156,27, 172,55; m/z (EI; TMS derivatizado; M^+) 354; IR (puro; cm^{-1}) 3384,5, 2969,3, 1708,9, 1621,0, 1606,3, 1518,4, 1454,9, 1367,0, 1303,5, 1220,4, 1166,7, 1108,1, 976,2, 839,4, 810,1.

Agentes beneficiosos para la piel opcionales

Las composiciones cosméticas preferidas son las adecuadas para la aplicación a la piel humana que, opcionalmente, si bien preferiblemente, incluyen un agente beneficioso para la piel además de los compuestos derivados de la cumarina.

Otros agentes beneficiosos para la piel adecuados incluyen agentes antiedad, reductores de arrugas, agentes para el blanqueamiento de la piel, anti-acné y reductores del sebo. Los ejemplos de estos incluyen alfa-hidroxi ácidos, beta-hidroxi ácidos, ácidos polihidroxílicos, hidroquinona, t-butil hidroquinona, derivados de la vitamina C, ácidos dioicos, retinoides; ácido betulínico; alantoína, un extracto de placenta; y otros derivados del resorcinol.

Vehículo cosméticamente aceptable

El vehículo cosméticamente aceptable puede actuar como un diluyente, un dispersante o un vehículo para los ingredientes beneficiosos para la piel en la composición, de modo que faciliten su distribución cuando la composición se aplica a la piel.

El vehículo puede ser acuoso, anhidro o una emulsión. Preferiblemente, las composiciones son acuosas o una emulsión, especialmente una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, preferentemente una emulsión de aceite en agua. Cuando está presente el agua lo estará en cantidades que pueden variar desde el 5 hasta el 99 %, preferiblemente desde el 20 hasta el 70 %, óptimamente entre el 40 y el 70 % en peso de la composición cosmética.

Además del agua, disolventes relativamente volátiles pueden servir también como vehículos en las composiciones divulgadas en el presente documento. Los de mayor preferencia son los alcoholes C_1 - C_3 monohídricos. Estos incluyen alcohol etílico, alcohol metílico y alcohol isopropílico. La cantidad de alcohol monohídrico puede variar desde el 1 hasta el 70 %, preferiblemente desde el 10 hasta el 50 %, óptimamente entre el 15 y el 40 % en peso de la composición cosmética.

Los materiales emolientes pueden servir también como vehículos cosméticamente aceptables. Estos pueden estar en forma de aceites de silicona y ésteres sintéticos. Las cantidades de los emolientes pueden tener cualquier valor del intervalo entre el 0,1 hasta el 50 %, preferiblemente entre el 1 y el 20 % en peso de la composición cosmética.

Los aceites de silicona se pueden dividir en volátiles y no volátiles. El término "volátil" tal y como se usa en el presente documento se refiere a aquellos materiales que tienen una presión de vapor medible a temperatura ambiente. Los aceites de silicona volátiles se seleccionan preferiblemente de entre polidimetilsiloxanos lineales o cíclicos que contienen de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 5, átomos de silicio. Los materiales de silicona volátiles lineales tienen generalmente viscosidades inferiores a $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (5 centistokes) a 25 °C mientras que los materiales cíclicos tienen típicamente viscosidades inferiores a $1 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (10 centistokes). Los aceites de silicona no volátiles útiles como material emoliente incluyen polialquil siloxanos, polialquilaril siloxanos y copolímeros de poliéter siloxano. Los polialquil siloxanos esencialmente no volátiles útiles en el presente documento incluyen, por ejemplo, polidimetil siloxanos con viscosidades de $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ a $25 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (de 5 centistokes a 25 millones de centistokes) a 25 °C. Entre los emolientes no volátiles preferidos útiles en las presentes composiciones están los polidimetil siloxanos que tienen viscosidades de $1 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ a $4 \times 10^{-4} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (de 10 a 400 centistokes) a 25 °C.

Entre los emolientes éster están los siguientes:

(1) Ésteres alquílicos o alquénílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen neopentanoato de isoaraquidilo, isononanoato de isononilo, miristato de oleílo, estearato de oleílo, y oleato de oleílo.

(2) Éteres-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados.

(3) Ésteres de alcoholes polihídricos. Los ésteres de mono- y di-ácidos grasos de etilén glicol , ésteres de mono- y di-ácidos grasos de dietilén glicol, ésteres de mono- y di-ácidos grasos de polietilén glicol (200-6000), ésteres de mono- y di-ácidos grasos de propilén glicol, monooleato de propilén glicol 2000, monoestearato de propilén glicol 2000, monoestearato de propilén glicol etoxilado, ésteres de mono- y di-ácidos grasos de glicerilo, ésteres de poliácidos grasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilén glicol, diestearato de 1,3-butilén glicol, ésteres de ácidos poliol grasos polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados son ésteres de alcoholes polihídricos satisfactorios.

(4) Ésteres de ceras tales como cera de abeja, espermaceti, miristato de miristilo, estearato de estearilo y behenato de araquidilo.

(5) Ésteres de esteroles, de los cuales los ésteres de ácidos grasos de colesterol son un ejemplo.

Se pueden incluir también ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono como vehículos cosméticamente aceptables para las composiciones divulgadas en el presente documento. Ilustrativos de esta categoría son los ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxisteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúxico.

Se pueden emplear también humectantes del tipo alcohol polihídrico como vehículos cosméticamente aceptables en las composiciones divulgadas en el presente documento. El humectante contribuye al aumento de la eficacia del emoliente, reduce el desescamado, estimula la eliminación de las escamas formadas y mejora el tacto de la piel. Los alcohol polihídricos típicos incluyen glicerol, polialquilén glicoles y más preferiblemente alquilén polioles y derivados de los mismos, que incluyen propilén glicol, dipropilén glicol, polipropilén glicol, polietilén glicol y derivados de los mismos, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilén glicol, 1,3-butilén glicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y mezclas de los mismos. Para obtener los mejores resultados el humectante es preferiblemente propilén glicol o hialuronato de sodio. La cantidad de humectante puede tener cualquier valor del intervalo entre el 0,5 y el 30 %, preferiblemente entre el 1 y el 15 % en peso de la composición cosmética.

Se pueden usar también espesantes como parte del vehículo cosméticamente aceptable de las composiciones divulgadas en el presente documento. Los espesantes típicos incluyen acrilatos reticulados (por ejemplo Carbopol 982), acrilatos hidrófobicamente modificados (por ejemplo Carbopol 1382), derivados celulósicos y gomas naturales. Entre los derivados celulósicos útiles están la carboximetilcelulosa, la hidroxipropil metilcelulosa, la hidroxipropil celulosa, la hidroxietil celulosa, la etil celulosa y la hidroximetil celulosa de sodio. Las gomas naturales adecuadas incluyen las gomas guar, xantana, Sclerotium, carragenano, pectina y combinaciones de estas gomas. Las cantidades del espesante pueden variar desde el 0,0001 hasta el 5 %, normalmente desde el 0,001 hasta el 1 %, óptimamente desde el 0,01 hasta el 0,5 % en peso de la composición cosmética.

En conjunto el agua, los disolventes, las siliconas, los ésteres, los ácidos grasos, los humectantes y/o los espesantes constituirán el vehículo cosméticamente aceptable en cantidades desde el 1 hasta el 99,9 %, preferiblemente desde el 80 hasta el 99 % en peso de la composición cosmética.

Un aceite o un material oleoso puede estar presente, junto con un emulsionante, para proporcionar bien una emulsión de agua en aceite o bien una emulsión de aceite en agua, dependiendo en gran parte del equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) medio del emulsionante empleado.

También pueden estar presentes tensioactivos en las composiciones cosméticas divulgadas en el presente documento. La concentración total del tensioactivo variará desde el 0,1 hasta el 40 %, preferiblemente desde el 1 hasta el 20 %, óptimamente desde el 1 hasta el 5 % en peso de la composición. El tensioactivo se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en activos aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros. Los tensioactivos no iónicos particularmente preferidos son aquellos con un ácido o un alcohol graso C₁₀-C₂₀ hidrófobo condensado con de 2 a 100 moles de óxido de etileno o de óxido de propileno por mol de hidrófobo; alquil fenoles C₂-C₁₀ condensados con de 2 a 20 moles de óxido de alquileo; ésteres de mono- y di-ácidos grasos de etilén glicol; monoglicéridos de ácidos grasos; sorbitán, mono- y di-ácidos grasos C₈-C₂₀; copolímeros de bloque (óxido de etileno/óxido de propileno); y sorbitán polioxietilenado así como combinaciones de los mismos. Los poliglucósidos de alquilo y las amidas grasas de sacáridos (por ejemplo metil gluconamidas) son también tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos aniónicos preferidos incluyen jabones, alquil éter sulfatos y sulfonatos, alquil sulfatos y sulfonatos, alquilbenceno sulfonatos, alquil y dialquil sulfosuccinatos, isotienatos de acilo C₈-C₂₀, glutamatos de acilo C₈-C₂₀, alquil C₈-C₂₀ éter fosfatos y combinaciones de los mismos.

Componentes opcionales

En las composiciones cosméticas divulgadas en el presente documento, se pueden añadir opcionalmente plastificantes; calamina; antioxidantes; agentes quelantes; así como protectores solares.

Se pueden incorporar también otros componentes secundarios auxiliares en las composiciones cosméticas. Estos ingredientes pueden incluir agentes colorantes, pigmentos, opacificantes, y perfumes. Las cantidades de estos otros

componentes secundarios auxiliares pueden tener cualquier valor del intervalo entre el 0,001 % hasta el 20 % en peso de la composición.

Protectores solares. Para su uso como protectores solares, se pueden usar óxidos metálicos solos o mezclados y/o en combinación con protectores solares orgánicos. Los ejemplos de protectores solares orgánicos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, los expuestos en la tabla siguiente.

5

TABLA 3

Nombre CTFA	Nombre comercial	Proveedor
Benzofenona-3	UVINUL M-40	BASF Chemical Co.
Benzofenona-4	UVINUL MS-40	BASF Chemical Co.
Benzofenona-8	SPECRA-SORB	UV-24 American Cyanamida
Metoxicinamato de DEA	BERNEL HYDRO	Bemel Chemical
Etil dihidroxipropil PABA	AMERSCREEN P	Amerchol Corp.
Gliceril PABA	PABA NIPA G.P.E.A.	Nipa Labs.
Homosalato	KEMESTER HMS	Hunko Chemical
Antranilato de metilo	SUNAROME UVA	Felton Worldwide
Octocrileno	UVINUL N-539	BASF Chemical Co.
Octil dimetil PABA	AMERSCOL	Amerchol Corp.
Metoxicinamato de octilo	PARSOL MCX	Bemel Chemical
Salicilato de octilo	SUNAROME WMO	Felton Worldwide
PABA	PABA	National Starch
Ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico	EUSOLEX 232	EM Industries
Salicilato de TEA	SUNAROME W	Felton Worldwide
3-(4-Metilbenciliden)-alcanfor	EUSOLEX 6300	EM Industries
Benzofenona-1	UVINUL 400	BASF Chemical Co.
Benzofenona-2	UVINUL D-50	BASF Chemical Co.
Benzofenona-6	UVINUL D-49	BASF Chemical Co.
Benzofenona-12	UVINUL 408	BASF Chemical Co.
4-Isopropil dibenzoil metano	EUSOLEX 8020	EM Industries
Butil metoxidibenzoil metano	PARSOL 1789.	Givaudan Corp
Etocrileno	UVINUL N-35	BASF Chemical Co.

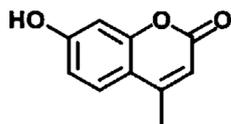
La cantidad de los protectores solares orgánicos en la composición cosmética está preferiblemente en el intervalo del 0,1 % en peso al 10 % en peso, más preferiblemente del 1 % en peso al 5 % en peso. Los protectores solares orgánicos preferidos son PARSOL® MCX y PARSOL® 1789, debido a su eficacia y disponibilidad en el mercado.

10

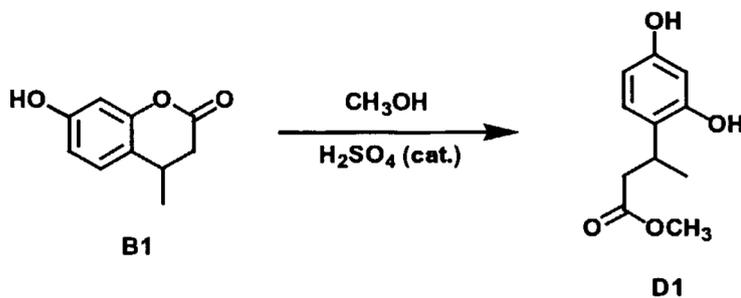
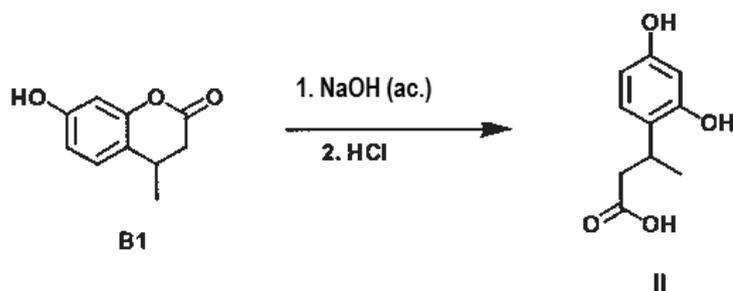
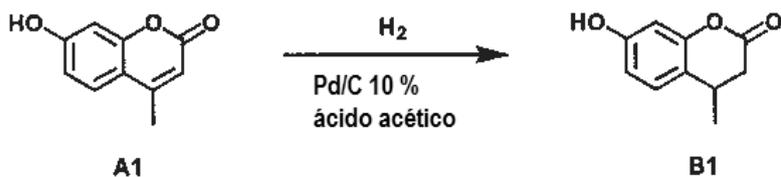
Ejemplo 1

Los siguientes compuestos, preparados de acuerdo con los procedimientos expuestos en este ejemplo, se usaron a lo largo de los ejemplos que siguen.

(A1)



El compuesto de la fórmula A1, denominado en el presente documento 4-metil 7-hidroxi cumarina, se usó como material de partida para preparar los compuestos de resorcinol derivados de la cumarina de acuerdo con la presente invención, tal como sigue:



Ejemplo 2

Se prepararon composiciones cosméticas.

10 Las formulaciones base mostradas en la tabla siguiente se prepararon calentando los ingredientes de la fase A a una temperatura de 70 a 85 °C con agitación. Los ingredientes de la fase B se calentaron en un recipiente separado a una temperatura de 70 a 85 °C con agitación. A continuación, la fase A se añadió a la fase B manteniendo ambas fases a una temperatura de 70 a 85 °C. La mezcla se agitó durante al menos 15 minutos a una temperatura de 70 a 85 °C, y a continuación se enfrió.

15

TABLA 4

Ingredientes	a	b	Fase
	% (p/p)	% (p/p)	
Palmitato de isoestearilo	6,00	6,00	A
Octanoato de alquilo C12-C15	3,00	3,00	A
Estearato de PEG-100	2,00	2,00	A

(continuación)

	<u>a</u>	<u>b</u>	
Hidroxiestearato de glicerilo	1,50	1,50	A
Alcohol estearílico	1,50	1,50	A
Ácido esteárico	3,00	4,00	A
TEA, 99 %	1,20	1,20	B
Dimeticona	1,00	1,00	A
Monoestearato de sorbitán	1,00	1,00	A
Silicato de aluminio y magnesio	0,60	0,60	B
Acetato de Vitamina E	0,10	0,10	A
Colesterol	0,50	0,50	A
Simeticona	0,01	0,01	B
Goma xantana	0,20	0,20	B
Hidroxietilcelulosa	0,50	0,50	B
Propil parabeno	0,10	0,10	B
EDTA disódico	0,05	0,05	B
Hidroxitolueno butilado	0,05	0,05	B
<i>Compuesto de la fórmula II</i>	0,05	2,00	B
Niacinamida	1,00	1,00	B
Óxido metálico	2,50	5,00	B
Metil parabeno	0,15	0,15	B
Agua	EQ*	EQ*	B
Total	100,00	100,00	
*EQ significa Equilibrio			

Ejemplo 3

Se prepararon composiciones cosméticas adicionales.

TABLA 5

Componente	% (p/p)	Fase
Agua, DI	EQUILIBRIO	A
EDTA disódico	0,05	A
Silicato de aluminio y magnesio	0,6	A
Metil parabeno	0,15	A
Dimeticona	0,01	A
Butilen glicol 1,3	3,0	A
Hidroxietilcelulosa	0,5	A

(continuación)

Componente	% (p/p)	Fase
Glicerina, USP	2,0	A
Goma xantana	0,2	A
Trietanolamina	1,2	B
Ácido esteárico	3,0	B
Propil parabeno NF	0,1	B
Hidroxiestearato de glicerilo	1,5	B
Alcohol estearílico	1,5	B
Palmitato de isoestearilo	6,0	B
Octanoato de alcoholes C12-15	3,0	B
Dimeticona	1,0	B
Colesterol NF	0,5	B
Estearato de sorbitán	1,0	B
Dióxido de titanio micronizado	5,0	C
Acetato de tocoferilo	0,1	B
Estearato de PEG-100	2,0	B
Estearoil lactilato de sodio	0,5	B
Ácido hidroxicaprílico	0,1	C
Compuesto de la fórmula II	10,0	C
Parsol® MCX	2,4	C
Alfa-bisabolol	0,2	C

La composición del Ejemplo 3 se preparó tal como sigue:

1. Se calentó la fase A a 80 °C
2. Se calentó la fase B a 75 °C en un recipiente separado
- 5 3. Se añadió B a A y se mezcló con desprendimiento de calor durante 30 min.
4. Se añadió la Fase C a 50 °C y se mezcló durante 10 min.

Ejemplos 4 -11

Se prepararon una serie de composiciones adicionales útiles en los procedimientos divulgados en el presente documento y se listan en la tabla siguiente. Las composiciones se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

TABLA 6

Ingredientes	Fase	4 bases jabones ácidos	Ejemplos (% en peso)						
			5	6	7	8	9	10	11
Ácido esteárico	A	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9

(continuación)

Ingredientes	Fase	4 bases jabones ácidos	Ejemplos (% en peso)						
			5	6	7	8	9	10	11
Cetearil sulfato sódico (emulsionante)	A		2,2		1	1,5	2	3	2
Myrj 59 (emulsionante)	A			2	2	2	2	2	1
Span 60 (emulsionantes)	A			2	2	2	2	2	1
<i>Compuesto de la fórmula II</i>	B	0,05	0,05	2,0	2,0	3,5	3,5	5,0	10,0
Óxido de zinc micronizado	B	2,50	5,00	5,00	2,50	2,50	5,00	2,50	5,00
KOH, 22 % (forma <i>in situ</i> jabones con el ácido esteárico)		2,20							
Metoxicinamato de octilo	C	2,50			2,50	2,50		2,50	
Agua	B	EQ	EQ	EQ	EQ	EQ	EQ	EQ	EQ
Glicerina	B	1	1	1	1	1	1	1	1

Ejemplo 12. Ensayo basado en células

Este ejemplo muestra el efecto de aclarado de la piel mediante el uso de compuestos de resorcinol derivados de la 4-metil 7-hidroxi cumarina como agentes aclaradores de la piel de acuerdo con el procedimiento. Este experimento se llevó a cabo usando un ensayo basado en células.

Se usaron células de melanoma de ratón B16 en los siguientes experimentos para evaluar la eficacia de los agentes aclaradores de la piel. Las células B16 se dispusieron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillo y se cultivaron durante la noche en medio Eagle modificado por Dulbecco (sin rojo de fenol) que contenía suero fetal bovino al 10 % y un 1 % de penicilina/estreptomina a 37 °C en presencia de un 5 % de CO₂. Transcurridas 24 horas, el medio se reemplazó con medio de crecimiento fresco que contenía los tratamientos. Todos los cultivos se incubaron durante 72 horas, momento en el cual la melanina fue visible en el tratamiento control. El medio que contenía melanina se transfirió a una placa de 96 pocillos limpia y se cuantificó mediante lectura de la absorbancia a 530 nm. Se evaluó la viabilidad de las células midiendo los niveles de lactato deshidrogenasa para asegurar que la disminución de la melanina no era debida a la tonicidad celular.

TABLA 7

Compuesto (Agente aclarador de la piel)	Concentración	% de control (Síntesis de melanina)
7-hidroxi-3,4-dihidro-4-metilcumarina (B1)	6,25 micromolar	75,8 %
4-Etil resorcinol	6,25 micromolar	34,0 %
3-(2,4-dihroxifenil)-ácido butírico (II)	6,25 micromolar	32,8 %
3-(2,4-dihroxifenil)-butirato de metilo (D1)	6,25 micromolar	36,4 %

De los resultados tabulados anteriormente se ve que los compuestos de resorcinol derivados de la cumarina divulgados en el presente documento reducen la síntesis de melanina a aproximadamente el mismo grado que el 4-etil resorcinol.

Ejemplo 13. Ensayo de la tirosinasa del champiñón

La inhibición de la tirosinasa del champiñón es indicativa de la reducción de la síntesis de melanina, mostrando de este modo un efecto de aclarado de la piel. Este experimento muestra la eficacia de los derivados del resorcinol derivados de la cumarina divulgados en el presente documento.

5 En cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se añadieron 150 microlitros de tampón fosfato (100 mM, pH 7,0), 10 microlitros de L-DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina, 10 mM), y 20 microlitros del agente aclarador de la piel (disuelto en etanol, que es el control). Tras la medida inicial de la absorbancia de fondo a 475 nm, se añadieron 20 microlitros de tirosinasa del champiñón (Sigma T-7755; 6050 unidades/ml) y se incubó a temperatura ambiente.

10 Se leyó la absorbancia a 475 nm en los siguientes puntos de tiempo: 0, 2, 4, y 6,5 minutos. Los datos se representaron como la absorbancia a 475 nm frente al tiempo (minutos) y se calculó la pendiente de la línea (Δ Abs 475 nm/ min). Los valores se expresan como el porcentaje de la respectiva reacción de control en etanol sin tratar.

$$\% \text{ de Control} = \frac{\text{Tasa de reacción para reacción tratada}}{\text{Tasa de reacción para control sin tratar}} \times 100\%$$

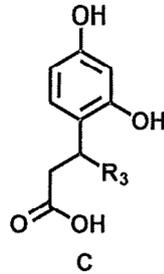
TABLA 8

Compuesto	Concentración	% de control (Síntesis de melanina)
4-Etil resorcinol	0,1 micro-M	72,7
	1 micro-M	46,3
	10 micro-M	30,8
	100 micro-M	20,7
7-Hidroxi cumarina	0,1 micro-M	104
	1 micro-M	100
	10 micro-M	108
	100 micro-M	117
7-hidroxi-3,4-dihidro-4-metil cumarina (B1)	1 micro-M	94,2
	1,56 micro-M	90,4
	12,5 micro-M	70,4
	100 micro-M	75,3
ácido 3-(2,4-dihidroxifenil)-butírico (II)	1 micro-M	73,3
	1,56 micro-M	41,6
	12,5 micro-M	28,0
	100 micro-M	20,6
3-(2,4-dihidroxifenil)-butirato de metilo (D1)	1 micro-M	73,1
	1,56 micro-M	39,3
	12,5 micro-M	35,8
	100 micro-M	41,0

15 Los datos muestran que los compuestos derivados de la cumarina de las fórmulas II y D1 son sustancialmente tan efectivos como el 4-etil resorcinol, teniendo ambos compuestos buenos efecto de aclarado de la piel. El compuesto 7-hidroxi-3,4-dihidro-4-metil cumarina (B1) del que se pueden derivar los compuestos de la presente invención no es muy eficaz en el aclarado de la piel, tal y como se midió mediante el ensayo de la tirosinasa del champiñón.

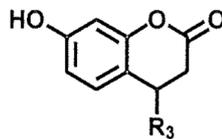
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de la fórmula general C



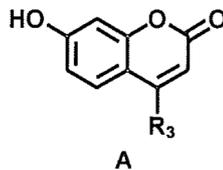
5 comprendiendo el procedimiento las etapas de:

(i) fabricar un compuesto de la fórmula B



(ii)

mediante un procedimiento que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general A



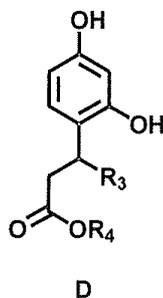
10 con hidrógeno en presencia de un catalizador;

en la que R₃ representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heteroalquilo C₁ - C₁₂, saturado o insaturado, cíclico o acíclico, lineal o ramificado; y a continuación

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula B con un ion equivalente de hidróxido; y a continuación

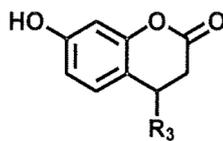
(iii) acidificar con un ion equivalente de hidrógeno.

15 2. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de la fórmula general D



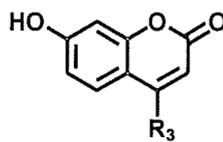
comprendiendo el procedimiento las etapas de:

(i) preparar un compuesto de la fórmula B



B

mediante un procedimiento que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general A



A

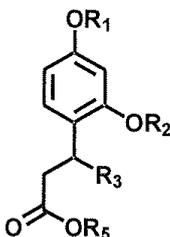
con hidrógeno en presencia de un catalizador;

- 5 en la que R₃ representa un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno o heteroalquilo C₁ - C₁₂, saturado o insaturado, cíclico o acíclico, lineal o ramificado; y a continuación

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula B con un compuesto que tiene la fórmula R₄OH;

en la que R₄ representa un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroalquilo, arilo o heteroarilo C₁ - C₂₂, que contiene o no un heteroátomo, saturado o insaturado, cíclico o acíclico, lineal o ramificado.

- 10 3. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de la fórmula general I



(I)

en la que R₅ representa un átomo de hidrógeno (H), o R₄;

comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- 15 (i) fabricar un compuesto que tiene la fórmula general C mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, o preparar un compuesto que tiene la fórmula general D mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2; y a continuación

(ii) sustituir la posición 1-hidroxi, la posición 3-hidroxi o ambas posiciones 1-hidroxi y 3-hidroxi del anillo de fenilo del compuesto que tiene la fórmula general C o D;

- 20 en la que ambos R₁ y R₂ representan grupos alquilo, alqueno, acilo o heteroalquilo C₁ - C₁₂, saturados o insaturados, lineales o ramificados; o uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno (H) y el otro de R₁ y R₂ representa grupos alquilo, alqueno, acilo o heteroalquilo C₁ - C₁₂, saturados o insaturados, lineales o ramificados.