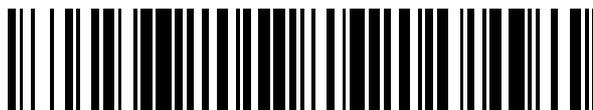


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 042**

51 Int. Cl.:

**C07D 311/22** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 17/04** (2006.01)

**A61Q 19/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2011 E 11804966 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2665717**

54 Título: **Derivados de 7-aciloxi-cromen-4-ona y su uso como sustancias para autobronceado**

30 Prioridad:

**21.01.2011 DE 102011009112**

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

**13.10.2015**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**CAROLA, CHRISTOPHE y  
SCHEURICH, RENÉ PETER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 548 042 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

Derivados de 7-aciloxi-cromen-4-ona y su uso como sustancias para autobronceado

5 La presente invención se refiere a derivados de cromen-4-ona de la fórmula I, su uso como sustancias para autobronceado o para la elevación de síntesis de melanina, mejoramiento de transporte de melanina y/o mejoramiento de la distribución de melanina en capas suprabasales, así como las preparaciones que contienen estos derivados de cromen-4-ona.

10 La tendencia a apartarse de la palidez ocupándose de "broncear la piel de manera deportiva, saludable" permanece firme desde hace años. Para lograr una tez bronceada, las personas exponen su piel a la radiación del sol, puesto que ésta genera una pigmentación mediante una formación de melanina. La radiación UV de la luz solar tiene sin embargo también un efecto dañino sobre la piel. Aparte del daño agudo (necrosis por el sol) ocurren daños de largo plazo por excesiva radiación con luz del rango UVB (longitud de onda 280-320 nm), como por ejemplo un elevado riesgo de enfermarse de cáncer de piel. La acción excesiva de la radiación UVB y UVA (longitud de onda: 320-400 nm) genera especies de radicales de alta reactividad, que se multiplican adicionalmente después de terminar la radiación y como su consecuencia aparece formación de arrugas y envejecimiento de la piel.

15 El bronceado (pigmentación) de la piel suministra la protección natural ante las consecuencias negativas de la radiación solar. La epidermis contiene en su capa más interna, la capa basal, aparte de las células basales, células individuales que forman pigmento, los melanocitos. Mediante la luz UV se promueve en estas células la producción de melanina, la cual se transporta en los queratinocitos (corneocitos) y allí se hace visible como color marrón de la piel. La melanina protege el núcleo celular de radiación adicional y de los efectos negativos causados por ella sobre el ADN celular.

25 Según la composición química de los pigmentos formados por vía bioquímica, se diferencia entre la eumelanina de color negro marrón y la feomelanina de color amarillo rojizo. El tono observado del color de la piel es determinado por la relación de estos dos tipos de melanina. Esta formación de pigmento que proviene del aminoácido tirosina, es iniciada predominantemente por radiación UVB y se denomina "pigmentación indirecta". Su desarrollo transcurre por varios días; el bronceado al sol así obtenido persiste por algunas semanas. En la "pigmentación directa", que se despliega con la radiación solar, se oxidan predominantemente precursores incoloros de melanina mediante radiación UVA hasta dar melanina de color oscuro. Puesto que ésta oxidación es reversible, conduce a un bronceado de la piel que perdura sólo brevemente.

30 Se genera un bronceado artificial de la piel, externamente con ayuda de maquillaje y oralmente mediante ingesta de carotenoides.

35 Sin embargo, con mucho es más popular el bronceado artificial de la piel, que se alcanza mediante aplicación de las denominadas sustancias para autobronceado. Estos compuestos exhiben como rasgo estructural químico grupos cetona o bien aldehído en la vecindad de funciones alcohol y pertenecen predominantemente a la clase de sustancias de los azúcares. De modo particularmente frecuente las sustancias para autobronceado empleadas son 1,3-dihidroxiacetona (DHA), que es empleada en una cantidad de 700t/a, y eritrolosa.

40 Las sustancias para autobronceado pueden reaccionar con las proteínas y aminoácidos de la capa córnea de la piel, en el sentido de una reacción de Maillard o mediante una adición de Michael, donde surgen polimerizados por una ruta de reacción aún no completamente aclarada, los cuales imparten a la piel un tono de color marrón. Esta reacción se completa después de aproximadamente 4 a 6 horas. El marrón así alcanzado no puede ser eliminado con lavado y es eliminado primero con la descamación normal de la piel.

No obstante, estos productos coloreados no poseen en sí mismos ninguna propiedad de absorción de UV, de modo que en la exposición al sol es necesaria una protección adicional contra el sol (vestimenta, sombrero, filtro UV). Contrario a la piel "bronceada por el sol", la piel bronceada de este modo no es protegida contra la quemadura del sol.

45 De allí que existe además una demanda por sustancias dermatológicamente compatibles que den color a la piel, que sean adecuadas para el uso en preparaciones cosméticas y/o dermatológicas o productos medicinales y que fortalezcan el bronceado natural de la piel por elevación de la síntesis de melanina y al mismo tiempo hagan posible una mejor protección propia de la piel o bien protección contra el sol, en particular contra la radiación UVB.

50 De allí que el objetivo subyacente de la presente invención consistió en la preparación de nuevas sustancias para autobronceado con propiedades mejoradas.

De modo sorprendente se estableció ahora que como sustancias para autobronceado, son adecuados determinados derivados de cromen-4-ona (derivados de cromona).

En el sentido de la invención, el concepto de principio activo para autobronceado se emplea como sinónimo de sustancia para autobronceado o sustancia autobronceadora.

A partir de la literatura se conocen aplicaciones similares de compuestos estructuralmente relacionados:

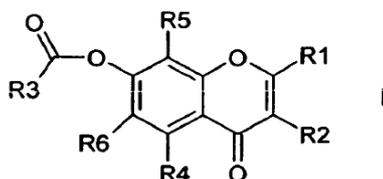
- 5 Preparaciones para uso tópico, que contienen derivados de cromona, como por ejemplo cromona, 7-hidroxicromona, 7-metoxicromona, 5,7-dihidroxi-2-metil-cromona, 3-metil -2-buteniloxi-cromona, 3-acetil-5,7-dihidroxi-2-metilcromona, 5-hidroxicromona, n-pentil-7-metoxicromona-2-carboxilato, n-undecil-5-metoxicromona-2-carboxilato, 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromona, ácido 7-metoxi-cromona-2-carboxílico, ácido n-pentil-cromona-2-carboxílico, 5-metoxicromona y ácido cromona-2- carboxílico, son conocidas a partir de la inscripción de patente japonesa JP 05/301813. Los derivados de cromona actúan como inhibidores de tirosinasa compatibles con la piel, los cuales disminuyen la hiperpigmentación de la piel.

- 15 A partir de la inscripción de patente japonesa JP 09/188608 se conoce el empleo de derivados sustituidos de cromona, como en particular 5,7-dihidroxicromona, 7-metoxicromona, 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromona y 5-hidroxi-2-metil-cromona, como principios activos contra cabello gris. Al respecto, el efecto se atribuye a la activación de las células que forman pigmentos coloreados y la elevación de la melanogénesis. La fórmula genérica manifestada en esta inscripción japonesa incluye también derivados de cromona, que en la posición 7 exhiben cortos grupos aciloxi con 1 a 5 átomos de C. Sin embargo, en el marco de la presente invención pudo mostrarse que 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromona no exhibe en el experimento ex vivo ninguna actividad de bronceado.

WO 2007/087956 A1 describe derivados de cromona, que en la posición 7 exhiben un grupo alcoxi- o hidroxilo y poseen una actividad de bronceado.

- 20 La inscripción US 2010/0158829 A1 manifiesta el empleo de diferentes derivados de cromona para el cambio de color de la piel, en particular para aclarar la piel mediante inhibición de la transferencia de melanina de los melanosomas a los queratinocitos.

De allí que un primer objetivo de la presente invención son compuestos de la fórmula I



- 25 donde

R1 y R2 representan independientemente uno de otro

-H,

-OH,

- O-(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) de cadena recta o ramificada o

- 30 - alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada,

donde R1 y/o R2 pueden estar sustituidos por uno o varios grupos OH y/o donde uno o varios grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados por O;

R3 representa

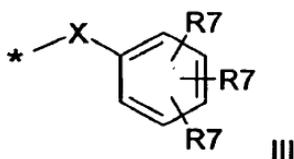
-grupos alquilo C<sub>6</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- 35 -grupos alqueno C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- grupos alquino C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

-un grupo cicloalquilo- o cicloalqueno con 3 a 6 átomos de C, o

-un radical de la fórmula III



donde X representa un alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada o alquilenilo C<sub>2</sub>- a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada y los radicales R7 son elegidos independientemente uno de otro de entre H, OH, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada o O-(Alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) de cadena recta o ramificada,

5 R4 representa H, OH u O-(C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub>-alquilo) de cadena recta o ramificada,

R5 y R6 representan independientemente uno de otro

-H,

-OH,

-grupos alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

10 - grupos alquenoilo C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada, donde los grupos hidroxilo pueden estar unidos a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y/o uno o varios grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados por O, o

- grupos O-(C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub>-alquilo) de cadena recta o ramificada.

15 Básicamente, en el sentido de la presente invención en la denominación "compuestos según la fórmula I" se incluyen también las sales de los respectivos compuestos según la fórmula I. Al respecto, a las sales preferidas pertenecen en particular sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sales de zinc así como sales de amonio, en particular sin embargo sales de sodio y de potasio.

20 R1 representa preferiblemente H, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. De modo particularmente preferido R1 representa CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>3</sub>, muy particularmente preferido representa CH<sub>3</sub>.

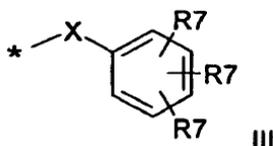
R2 representa en la fórmula I preferiblemente H, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. De modo particularmente preferido R2 representa H, OH o OCH<sub>3</sub>, muy particularmente preferido representa H.

R3 representa preferiblemente

- grupos alquilo C<sub>6</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

25 - grupos alquenoilo C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada, o

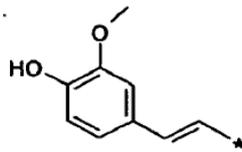
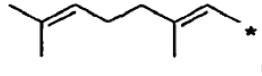
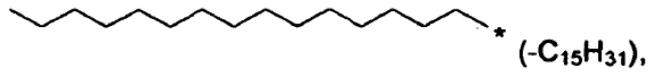
-un radical de la fórmula III



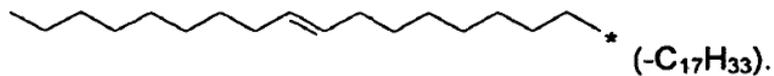
30 donde X representa un alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada o alquilenilo C<sub>2</sub>- a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada y los radicales R7 son elegidos independientemente uno de otro de entre H, OH, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada o O-(Alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) de cadena recta o ramificada.

En el radical de la fórmula III, X representa preferiblemente -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH- o -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, particularmente preferido representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-. R7

De modo muy particularmente preferido, R3 es elegido de entre el grupo que incluye



y



5

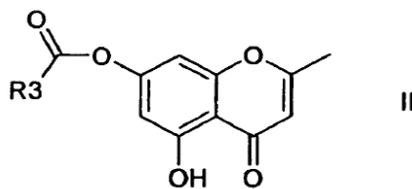
R4 representa preferiblemente H, OH o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, particularmente preferido representa OH o OCH<sub>3</sub>, de modo muy particularmente preferido representa OH.

R5 representa preferiblemente H u OH, particularmente preferido representa H.

R6 representa preferiblemente H u OH, particularmente preferido representa H.

10 Los radicales R7 son elegidos preferiblemente independientemente uno de otro de entre H, OH y OCH<sub>3</sub>, particularmente preferido un radical R7 representa H, un radical R7 representa OH y un radical R7 representa OCH<sub>3</sub>.

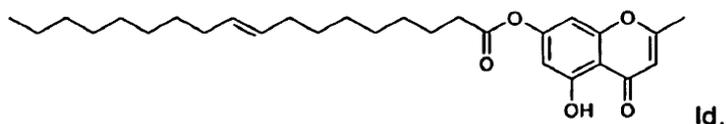
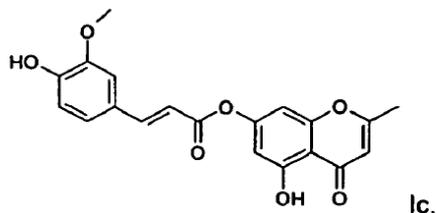
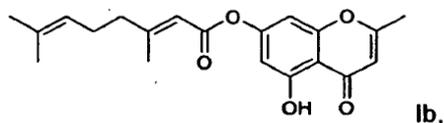
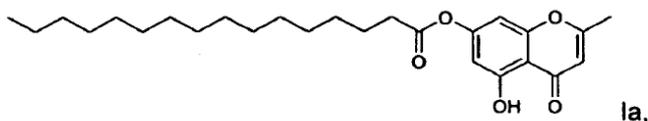
En una forma preferida de operar de la presente invención, el compuesto de la fórmula I representa un compuesto de la fórmula II



15

donde R3 está definido como se describió previamente.

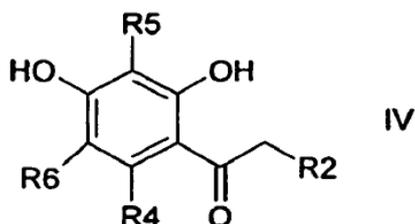
De modo particularmente preferido, el compuesto de la fórmula I es elegido de entre los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id



De modo muy particular se prefieren los compuestos de la fórmula la.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, como se definió previamente, pueden ser obtenidos mediante formación de ciclo de una o-hidroxiacetofenona correspondiente sustituida, con un anhídrido o con un cloruro de acilo, bajo condiciones básicas. A continuación pueden eliminarse los grupos acilo, es decir por un lado grupos O-acilo, que surgen por reacción de grupos hidroxilo libres con el anhídrido o el cloruro acilo, por otro lado grupos C-acilo, en posición 3 del sistema cromona. Al respecto, la transformación puede ocurrir de modo análogo a Kelly, T; Kim M.H.; J. Org. Chem. 1992, 57, 1593-97.
- 10 Mediante transformaciones comunes en el sistema de anillo o formación de derivados de los grupos funcionales, pueden obtenerse otros derivados según la fórmula I. Las condiciones de reacción necesarias para ello para tales reacciones, como por ejemplo oxidaciones, reducciones, transesterificaciones, formaciones de éteres, para tales síntesis son encontradas sin problemas por un experto, en la literatura general disponible sobre reacciones orgánicas.
- 15 Al respecto, la función éster en posición 7 del sistema cromona puede ser introducida mediante una reacción simple de esterificación.

De allí que otro objetivo de la presente invención es también un método para la producción de un compuesto de la fórmula I como se definió previamente, caracterizado porque una o-hidroxiacetofenona de la fórmula IV



20

donde los sustituyentes R2 a R6 tienen uno de los significados previamente descritos o descritos como preferidos, forma bajo condiciones básicas con cloruro de acetilo un ciclo y a continuación el producto es transformado en una reacción de esterificación con un compuesto de la fórmula R3-COCl.

Preferiblemente la formación de ciclo tiene lugar en un solvente, elegido de entre el grupo de tetrahidrofurano, dietiléter, diisopropiléter, metil-terbutiléter o 1,4-dioxano.

5 La formación del ciclo ocurre preferiblemente bajo condiciones de gas inerte. Preferiblemente se aplica  $K_2CO_3$  u otro reactivo del grupo de KO-tBu (terbutóxido de potasio), LiOH, KOH o DBU en piridina a temperaturas entre  $-10^\circ C$  y  $35^\circ C$ , preferiblemente a temperatura ambiente. La verdadera temperatura de reacción está entre  $-10$  y  $175^\circ C$ , preferiblemente entre  $35$  y  $100^\circ C$ . De modo particularmente preferido la reacción ocurre a  $50^\circ C$  o  $66^\circ C$ .

10 En el sentido de la presente invención un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de C es por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec.-butilo o tert.-butilo, pentilo, isopentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo o hexilo.

Un radical alquilo con 1 a 20 átomos de C puede ser, aparte de los radicales listados arriba, por ejemplo también heptilo, 1-etil-pentilo, octilo, 1-etil-hexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eicosilo.

15 Se entiende por un radical alquilo con 6 a 20 átomos de C, los mismos radicales descritos, donde sin embargo se excluyen de la lista de arriba los radicales metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec.-butilo o tert.-butilo, pentilo, isopentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo y 1-etilpropilo.

Un radical alquileo  $C_1$  a  $C_6$  es por ejemplo metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

20 De acuerdo con la invención, un grupo alqueno puede contener uno o varios dobles enlaces. Un grupo alqueno ramificado o no ramificado, con 2 a 20 átomos de C es por ejemplo alilo, vinilo, propenilo, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, sec.-butenilo, 2-metil-1- o 2-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, 2,3-dimetil-1,3-butadienilo, 1-, 2-, 3- o 4-pentenilo, iso-pentenilo, hexenilo, heptenilo u octenilo,  $-C_9H_{17}$ ,  $-C_{10}H_{19}$  a  $-C_{20}H_{39}$ .

Ejemplos de un radical alqueniilo  $C_2$ - a  $C_6$  son etenileno, propenileno, 2- o 3-butenileno, 1-, 2-, 3- o 4- pentenileno o hexenileno.

25 Un radical alquiniilo puede contener uno o varios enlaces triples. Ejemplos de un grupo alquiniilo ramificado o no ramificado con 2 a 20 átomos de C son etinilo, 1- o 2-propinilo, 2- o 3-butinilo, además 4-pentinilo, 3-pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo,  $-C_9H_{15}$ ,  $-C_{10}H_{17}$  a  $-C_{20}H_{37}$ .

En el sentido de la presente invención, un grupo cicloalquilo o cicloalqueniilo contiene 3 a 6 átomos de C. Los grupos cicloalqueniilo contienen uno o dos dobles enlaces. Ejemplos de grupos cicloalquilo- o cicloalqueniilo con 3 a 6 átomos de C son ciclopropilo, -butilo, -pentilo o -hexilo, además también ciclopentenilo, -hexenilo o -hexadienilo.

30 Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados en productos para autobronceado como sustancias para autobronceado y/o para la elevación de la síntesis de melanina en la piel, para el mejoramiento del transporte de melanina y/o para el mejoramiento de la distribución de melanina en capas suprabasales y/o para la protección de la piel ante radiación UV dañina.

35 De allí que otro objetivo de la presente invención es el compuesto de la fórmula I, como se describió previamente, para el empleo como sustancia para autobronceado.

Así mismo, es objetivo de la presente invención el compuesto de la fórmula I, como se describió previamente, para la aplicación para elevar la síntesis de melanina, mejoramiento del transporte de melanina y/o mejoramiento de la distribución de melanina en capas suprabasales.

40 Los compuestos de la fórmula I aumentan la síntesis de melanina y mejoran el transporte de melanina desde los melanocitos hasta los queratinocitos. Esto afecta el color de la piel y provoca un efecto de bronceado.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener, aparte del efecto de bronceado, también un efecto antioxidante y exhiben una buena tolerancia con la piel. Adicionalmente, se prefieren los compuestos aquí descritos incoloros o sólo débilmente coloreados y de este modo no conducen o lo hacen sólo de baja manera a coloraciones de las preparaciones. Los compuestos preferidos exhiben además una solubilidad mejorada en aceites cosméticos.

45 Con ello, los compuestos de la fórmula I pueden desarrollar particularmente bien su efecto positivo sobre la piel,

50 puede preferirse dejar penetrar los compuestos de la fórmula I, como se describió anteriormente, en las capas más profundas de la piel. Para ello están disponibles varias posibilidades. Por un lado los compuestos de la fórmula I pueden exhibir una suficiente característica lipofílica, para poder penetrar a través de la capa externa de la piel en capas epidérmicas. Como otra posibilidad, pueden suministrarse en la preparación también correspondientes agentes de transporte, por ejemplo liposomas, los cuales hacen posible un transporte de los compuestos de la

fórmula I a través de las capas exteriores de la piel. Finalmente, es imaginable también un transporte sistémico de los compuestos de la fórmula I. La preparación es entonces diseñada por ejemplo de modo que ella es adecuada para una administración oral.

La aplicación de acuerdo con la invención ocurre preferiblemente de manera no terapéutica.

- 5 Otro objetivo de la presente invención es una preparación que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I o sus formas preferidas de ejecución, como se definió de la manera previamente descrita.

Al respecto, las preparaciones son comúnmente preparaciones que pueden aplicarse de manera tópica, por ejemplo formulaciones cosméticas o dermatológicas o productos medicinales. En este caso, las preparaciones contienen un soporte cosmética o dermatológicamente adecuado y, dependiendo del perfil de propiedades deseado, opcionalmente otros ingredientes adecuados. Si se trata de preparaciones farmacéuticas, entonces en este caso las preparaciones contienen un soporte farmacéuticamente compatible y opcionalmente otros principios activos farmacéuticos.

10

En el sentido de la presente invención, aparte del concepto de preparación, con el mismo significado se emplea también el concepto de agente o formulación.

- 15 En el sentido de la invención, aplicable por vía tópica significa que la preparación es aplicada de manera externa y localizada, es decir que la preparación tiene que ser adecuada para poder ser aplicada por ejemplo sobre la piel.

Las preparaciones pueden consistir en ellos o consistir esencialmente en ellos, incluir o contener, los componentes necesarios u opcionales mencionados. Todos los compuestos o componentes que pueden ser empleados en las preparaciones, son bien sea conocidos y pueden ser adquiridos comercialmente o pueden ser sintetizados según métodos conocidos.

20

Se prefiere una preparación cosmética o farmacéutica; de modo particular se prefiere una preparación cosmética.

El por lo menos un compuesto de la fórmula I es empleado en las preparaciones de acuerdo con la invención, típicamente en cantidades de 0,01 a 10 % en peso, preferiblemente en cantidades de 0,05 a 10 % en peso, particularmente preferido en cantidades de 0,1 % en peso a 5 % en peso y muy particularmente preferido en cantidades de 0,5 a 2 % en peso, referidas a la cantidad total de la preparación. Al respecto, no causa en absoluto al experto problema elegir de modo correspondiente las cantidades, dependiendo del efecto propuesto de la preparación.

25

Además, las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener, como otro ingrediente, por lo menos otra sustancia para autobronceado. Al respecto puede ser tanto una sustancia para autobronceado, la cual reaccione con aminoácidos de la piel en el sentido de una reacción de Maillard o reaccione por una adición de Michael, como también un denominado promotor de melanogénesis o principio activo de propigmentación, el cual promueva el bronceado natural de la piel. Como sustancias ventajosas para autobronceado pueden emplearse entre otras: 1,3-dihidroxiacetona, glicerolaldehído, hidroximetilgloxal,  $\gamma$ -dialdehído, eritrosa, 6-aldol-D-fructosa, ninhidrina, 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (Juglon) o 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (Lawson). Se prefieren particularmente 1,3-dihidroxiacetona, eritrosa o su combinación. Las sustancias de propigmentación pueden ser en principio todos los principios activos conocidos por los expertos. Son ejemplos de ello ácido glicirrético, hormonas que estimula los melanocitos ( $\alpha$ -MSH), análogos de péptidos, dinucleótidos de timidina, L-tirosina y sus ésteres o monoterpénoides dicíclicos (descritos en Brown et al., Photochemistry and Photobiology B: Biology 63 (2001) 148-161).

30

35

Preferiblemente la por lo menos otra sustancia para autobronceado está presente en la preparación en una cantidad de 0,01 a 20 % en peso, particularmente preferido en una cantidad de 0,5 a 15 % en peso y muy particularmente preferido en una cantidad de 1 a 8 % en peso, referida a la cantidad total de la preparación.

40

Las preparaciones con propiedades para autobronceado, en particular aquéllas que contienen dihidroxiacetona, en la aplicación sobre la piel humana tienden a dar olores defectuosos, que son causados presumiblemente por productos de degradación de la dihidroxiacetona en sí misma o por productos de reacciones secundarias y que son percibidos por los usuarios parcialmente como desagradables. Se ha mostrado que estos olores defectuosos pueden ser evitados mediante el uso de captadores de formaldehído y/o flavonoides. De allí que la formulación de acuerdo con la invención puede contener también captadores de formaldehído así como dado el caso flavonoides, para el mejoramiento del olor.

45

La preparación de acuerdo con la invención que combina una sustancia para autobronceado y una cromona de la fórmula I tiene, frente a un producto para autobronceado sin adición de cromona, las siguientes ventajas:

50

- aceleración de la reacción de bronceado,

- prolongación de la reacción de bronceado debido a la reacción indirecta de bronceado (prolongación de bronceado libre de UV),

- fortalecimiento de la reacción de bronceado,

- evita el bronceado irregular por aplicación torpe,

5 - el bronceado logrado se acerca al bronceado natural,

- mejoramiento de la protección ante la radiación UV.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener también, aparte de los compuestos de la fórmula I, adicionalmente por lo menos un filtro UV.

10 Los filtros UV orgánicos, denominados filtros de protección hidrofílicos o lipofílicos contra el sol, son eficaces en el rango UVA y/o rango UVB y/o rango IR y/o VIS (sustancia que absorbe). Estas sustancias pueden ser elegidas en particular de entre derivados de ácido cinámico, derivados de ácido salicílico, derivados de alcanfor, derivados de triazina, derivados de  $\beta,\beta$ -difenilacrilato, derivados de ácido p-aminobenzoico así como filtros poliméricos y filtros de silicona, que son descritos en la inscripción WO-93/04665. Otros ejemplos de filtros orgánicos son indicados en la inscripción de patente EP-A 0 487 404. A continuación se nombran los filtros UV mencionados, mayormente según la nomenclatura INCI.

En particular para una combinación son adecuados:

ácido para-aminobenzoico y sus derivados: PABA, etil PABA, etil dihidroxipropil PABA, etilhexil dimetil PABA, por ejemplo distribuidos bajo el nombre "Escalol 507" de la compañía ISP, Gliceril PABA, PEG-25 PABA, por ejemplo los distribuidos bajo el nombre "Uvinul P25" de la compañía BASF.

20 Salicilatos: Homosalatos distribuidos bajo los nombres "Eusolex HMS" de la compañía Merck; etilhexil salicilato, por ejemplo distribuido bajo los nombres "Neo Heliopan OS" de la compañía Symrise, dipropilenglicol salicilato, por ejemplo distribuido bajo los nombres "Dipsal" de la compañía Scher, TEA salicilato, por ejemplo distribuido bajo los nombres "Neo Heliopan TS" de la compañía Symrise.

25 Derivados de  $\beta,\beta$ -difenilacrilato: Octocrileno, por ejemplo distribuido bajo los nombres "Eusolex® OCR" de la compañía Merck, "Uvinul N539" de la compañía BASF, Etocrilene, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Uvinul N35" de la BASF.

30 Derivados de benzofenona: Benzofenona-1, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvinul 400"; benzofenona-2, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvinul D50" ; benzofenona -3 u oxibenzona, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvinul M40"; benzofenona -4, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvinul MS40" ; benzofenona -9, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvinul DS-49" de la compañía BASF, benzofenona -5, benzofenona -6, por ejemplo distribuidas bajo el nombre "Helisorb 11" de la compañía Norquay, benzofenona -8, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Spectra-Sorb UV-24" de la compañía American Cyanamid, benzofenona -12 n-hexil 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato o 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, distribuida por la compañía Merck, Darmstadt bajo el nombre Eusolex® 4360.

35 Derivados de bencilidenalcanfor: 3-bencilidenalcanfor, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Mexoril SD" de la compañía Chimex, 4-metilbencilidenalcanfor, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Eusolex 6300" de la compañía Merck, ácido bencilidenalcanforsulfónico, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Mexoril SL" de la compañía Chimex, metosulfato de alcanfor benzalconio, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Mexoril SO" de la compañía Chimex, ácido tereftalilidencanforsulfónico, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Mexoril SX" de la compañía Chimex, poliacrilamidometilbencilidenalcanfor distribuido bajo el nombre "Mexoril SW" de la compañía Chimex.

Derivados de fenilbencimidazol: ácido fenilbencimidazolsulfónico, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Eusolex 232" de la compañía Merck, fenildibencimidazoltetrasulfonato de disodio, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Neo Heliopan AP" de la compañía Symrise.

45 Derivados de fenilbenzotriazol: Drometrisoltrisiloxanos, por ejemplo distribuidos bajo el nombre "Silatrizole" de la compañía Rhodia Chimie, metilbis(benzotriazolil)tetrametilbutilfenol en forma sólida, por ejemplo distribuido bajo el nombre "MIXXIM BB/100" de la compañía Fairmount Chemical, o en forma micronizada como dispersión acuosa, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Tinosorb M" de la compañía BASF.

50 Derivados de triazina: Etilhexiltriazona, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvinul T150" de la compañía BASF, dietilhexilbutamidotriazona, por ejemplo distribuida bajo el nombre "Uvasorb HEB" de la compañía Sigma 3V, 2,4,6-tris(diisobutil 4'-aminobenzalmalonato)-s-triazina o 2,4,6-tris-(bifenil)-1,3,5-triazina distribuida como Tinosorb A2B de BASF, 2,2'-[6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis[5-(2-etilhexil)oxi]-fenol, distribuido como Tinosorb S de BASF,

N2,N4-bis[4-[5-(1,1-dimetilpropil)-2-benzoxazolil]fenil]-N6-(2-etilhexil)-1,3,5-triazin-2,4,6-triamina distribuida como Uvasorb K 2A de la compañía Sigma 3V.

Derivados de antranilina: mentil antranilato, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Neo Heliopan MA" de la compañía Symrise.

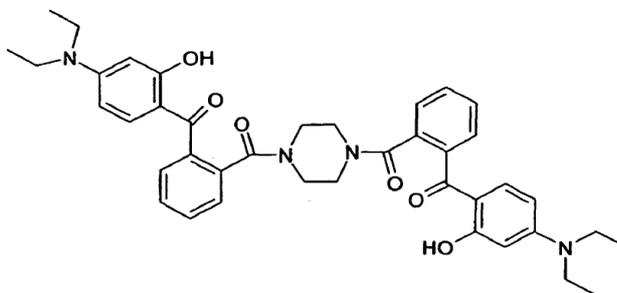
5 Derivados de imidazol: Etilhexildimetoxibencilidendioxiimidazolina propionato.

Derivados de benzalmalonato: Poliorganosiloxanos que contienen grupos funcionales benzalmalonato, como por ejemplo Polysilicone-15, por ejemplo distribuido bajo el nombre "Parsol SLX" der Hoffmann LaRoche.

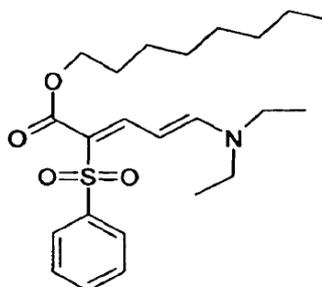
Derivados de 4,4-diarilbutadieno: 1,1-dicarboxi(2,2'-dimetilpropil)-4,4-difenilbutadieno.

10 Derivados de benzoxazoles: 2,4-bis[5-(1-dimetilpropil)benzoxazol-2-il(4-fenil) imino]-6-(2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina, por ejemplo distribuida bajo el nombre Uvasorb K2A de la compañía Sigma 3V y mezclas que contienen ésta.

Derivados de piperazina como por ejemplo el compuesto

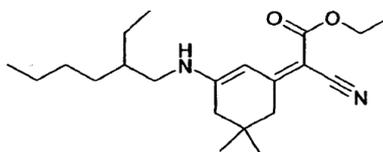


o el filtro UV de las siguientes estructuras

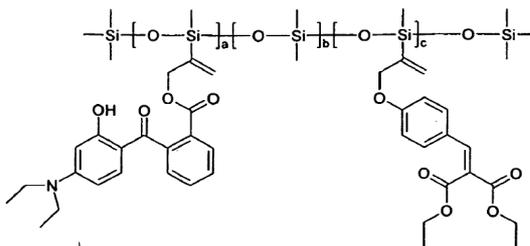


15

o



Pueden emplearse también filtros UV a base de copolímeros de polisiloxano con una distribución aleatoria según la fórmula siguiente, donde por ejemplo a = 1,2; b= 58 y c=2,8:



Los compuestos citados en la lista deben entenderse sólo como ejemplos. Evidentemente, puede emplearse también otros filtros UV.

- 5 Preferiblemente, las sustancias orgánicas adecuadas que protegen contra UV son elegidas de entre la siguiente lista: etilhexilsalicilato, ácido fenilbencimidazolsulfónico, benzofenona-3, benzofenona-4, benzofenona-5, n-hexil 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato, 4-metilbencilidenalcanfor, ácido tereftalilidencanfor sulfónico, fenildibencimidazoltetrasulfonato de disodio, metileno-bis(benzotriazolil)tetrametilbutilfenol, etilhexil triazona, dietilhexil butamido triazona, drometrizoltrisoloxano, Polysilicone-15, 1,1-dicarboxi(2,2'-dimetilpropil)-4,4-difenilbutadieno, 2,4-bis[5-1 (dimetilpropil)benzoxazol-2-il(4-fenil) imino]-6-(2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina y mezclas de ellos

- 10 Estos filtros UV orgánicos son incorporados en formulaciones por regla general en una cantidad de 0,01 por ciento en peso a 20 por ciento en peso, preferiblemente 1 % en peso - 10 % en peso.

Aparte de los compuestos de la fórmula I así como de los, dado el caso, filtros orgánicos UV, como se describió previamente, las preparaciones pueden contener otros filtros UV inorgánicos, denominados filtros UV en partículas.

- 15 Estas combinaciones con filtros UV en partículas, son posibles tanto como polvo como también como dispersión o pasta de los siguientes tipos.

Aquí se prefieren tanto aquellos del grupo del dióxido de titanio como por ejemplo dióxido de titanio recubierto (por ejemplo Eusotex® T-2000, Eusolex®T-AQUA, Eusolex®T-AVO, Eusolex®T-OLEO), óxido de zinc (por ejemplo Sachtotec®), óxido de hierro o también óxido de cerio y/u óxido de zirconio.

- 20 Además son posibles también combinaciones con dióxido de titanio u óxido de zinc pigmentario, donde el tamaño de partícula de éstos pigmentos es mayor o igual a 200 nm, por ejemplo Hombitan® FG o Hombitan® FF-Pharma.

- 25 Además, puede preferirse cuando las preparaciones contienen filtros UV inorgánicos, que fueron tratados posteriormente con métodos comunes, como se describe por ejemplo en *Cosmetics & Toiletries*, febrero 1990, Vol. 105, pp. 53 64. Aquí pueden elegirse uno o varios de los siguientes componentes de tratamiento posterior: aminoácidos, cera de abejas, ácidos grasos, alcoholes de ácidos grasos, surfactantes aniónicos, lecitina, fosfolípidos, sales de sodio-, potasio-, zinc-, hierro- o aluminio de ácidos grasos, polietileno, silicona, proteínas (particularmente colágeno o elastina), alcanolaminas, dióxido de silicio, óxido de aluminio, otros óxidos metálicos, fosfatos, como hexametáfosfato de sodio o glicerina.

Al respecto, son filtros UV en partículas empleados preferiblemente:

- 30 - dióxidos de titanio no tratado como por ejemplo el producto dióxido de microtitanio MT 500 B de la compañía Tayca; dióxido de titanio P25 de la compañía Degussa,

- dióxidos de titanio micronizado tratado posteriormente, con tratamiento posterior de óxido de aluminio y dióxido de silicio como por ejemplo el producto "dióxido de microtitanio MT 100 SA de la compañía Tayca; o el producto "Tioveil Fin" de la compañía Uniqema,

- 35 - dióxidos de titanio micronizado tratado posteriormente con tratamiento posterior de óxido de aluminio y/o estearato/laurato de aluminio como por ejemplo dióxido de microtitanio MT 100 T de la compañía Tayca, Eusolex T-2000 de la compañía Merck,

- dióxidos de titanio micronizado tratado posteriormente con tratamiento posterior de óxido de hierro y/o estearato de hierro como por ejemplo el producto "dióxido de microtitanio MT 100 F" de la compañía Tayca,

- 40 - dióxidos de titanio micronizado tratado posteriormente con tratamiento posterior de dióxido de silicio, óxido de aluminio y silicona como por ejemplo el producto "dióxido de microtitanio MT 100 SAS", de la compañía Tayca,

- dióxidos de titanio micronizado tratado posteriormente con hexameta-fosfato de sodio, como por ejemplo el producto "dióxido de microtitanio MT 150 W" de la compañía Tayca.

## ES 2 548 042 T3

Los dióxidos de titanio micronizado tratados empleados para la combinación pueden también ser tratados posteriormente con:

- Octiltrimetoxisilanos; como por ejemplo el producto Tego Sun T 805 de la compañía Degussa,
- dióxido de silicio; como por ejemplo el producto Parsol T-X de la compañía DSM,
- 5 - óxido de aluminio y ácido esteárico; como por ejemplo el producto UV-Titan M160 de la compañía Sachtleben,
- aluminio y glicerina; como por ejemplo el producto UV-Titan de la compañía Sachtleben
- aluminio y aceites de silicona, como por ejemplo el producto UV-Titan M262 de la compañía Sachtleben,
- hexametáfosfato de sodio y polivinilpirrolidona,
- polidimetilsiloxanos, como por ejemplo el producto 70250 Cardre UF TiO<sub>2</sub>Si<sub>3</sub>" de la compañía Cardre,
- 10 - polidimetilhidrogenosiloxanos, como por ejemplo el producto dióxido de microtitanio USP grado hidrófobo" de la compañía Color Techniques.

Además puede ser ventajosa también la combinación con los siguientes productos:

- óxidos de zinc no tratados como por ejemplo el producto Z-Cote de la compañía BASF (Sunsmart), Nanox de la compañía Elementis
- 15 - óxidos de zinc tratados posteriormente como por ejemplo los siguientes productos:
  - "óxido de zinc CS-5" de la compañía Toshiba (ZnO tratado posteriormente con polimetilhidrogenosiloxano)
  - Nanogard óxido de zinc FN de la compañía Nanophase Technologies
  - "SPD-Z1" de la compañía Shin-Etsu (ZnO tratado posteriormente con un polímero acrílico injerto con silicona, disperso en ciclodimetil-siloxano)
- 20 • "Escalol Z100" de la compañía ISP (ZnO tratado posteriormente con óxido de aluminio, disperso en una mezcla de copolímero de etilhexil metoxicinamato/PVP-hexadeceno/ meticono)
- "Fuji ZNO-SMS-10" de la compañía Fuji Pigment (ZnO tratado posteriormente con dióxido de silicio y polimetilsilesquioxano);
- 25 • micropigmento de óxido de cerio no tratado, por ejemplo con la denominación "óxido de cerio coloidal" de la compañía Rhone Poulenc
- óxido de hierro no tratado y/o tratado posteriormente con la denominación Nanogar de la compañía Arnaud.

- A modo de ejemplo, pueden emplearse también mezclas de diferentes óxidos metálicos, como por ejemplo dióxido de titanio y óxido de cerio con y sin tratamiento posterior, como por ejemplo el producto Sunveil A de la compañía Ikeda. Además pueden emplearse también mezclas de óxido de aluminio, dióxido de silicio y mezclas de dióxido de titanio, óxido de zinc tratados posteriormente con silicio, como por ejemplo el producto UV-Titan M261 de la compañía Sachtleben.
- 30

Por regla general estos filtros UV inorgánicos son incorporados en las preparaciones en una cantidad de 0,1 por ciento en peso a 25 por ciento en peso, preferiblemente 2 % en peso - 10 % en peso.

- 35 Mediante combinación de uno o varios de los compuestos mencionados con acción de filtro UV, puede optimizarse el efecto protector contra las influencias dañinas de la radiación UV.

Todos los filtros UV mencionados pueden ser usados también en forma encapsulada. En particular es ventajoso usar filtros UV orgánicos en forma encapsulada.

- 40 Al respecto, las cápsulas están presentes en preparaciones que van a ser empleadas de acuerdo con la invención, preferiblemente en tales cantidades que garanticen que el filtro UV está presente encapsulado en la preparación, en las relaciones de porcentaje en peso arriba indicadas.

En las preparaciones descritas, que contienen de acuerdo con la invención por lo menos un compuesto de la fórmula I, pueden estar presentes también además pigmentos coloreados, donde la construcción de capa de los pigmentos no está limitada.

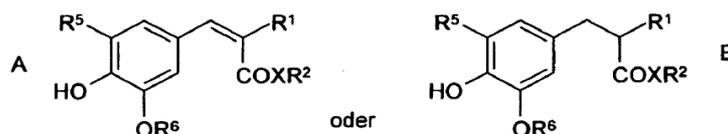
5 Preferiblemente en aplicación de 0,5 a 5 % en peso, el pigmento coloreado debería tener color piel o ser marrón. La elección de un pigmento correspondiente es familiar para el experto.

Así mismo las preparaciones preferidas pueden contener por lo menos otro principio activo cosmético, elegido por ejemplo de entre antioxidantes, principios activos antienvjecimiento, -antiarrugas, -antiescamas, -anti-acné, -anticelulitis, desodorantes o vitaminas.

10 Puede mejorarse el efecto protector de las preparaciones contra tensión oxidativa o bien contra la acción de radicales, cuando las preparaciones contienen uno o varios antioxidantes, donde no causa en absoluto al experto problema elegir antioxidantes adecuados con efecto rápido o retardado.

Existen muchas sustancias conocidas y aprobadas en la literatura especializada, que pueden ser empleadas como antioxidantes, por ejemplo aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptofano) y sus derivados, imidazoles, (por ejemplo ácido urocánico) y sus derivados, péptidos como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipónico y sus derivados (por ejemplo ácido dihidrolipónico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, -N-acetilo, -metilo, -etilo, -propilo, -amilo, -butilo y -laurilo, -palmitoilo, -oleilo, - $\gamma$ -linoleilo, -colesterilo y glicerilo) así como sus sales, dilauriltiodipropionato, disteariltiodipropionato, ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (por ejemplo butioninsulfoximina, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina) en dosificaciones compatibles muy bajas (por ejemplo pmol a  $\mu$ mol/kg), además agentes quelantes (de metales), (por ejemplo ácidos  $\alpha$ -hidroxigrasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina),  $\alpha$ -hidroxiácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extracto de bilis, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA, etilenediaminotetrametilfosfonato de pentasodio y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, vitamina C y derivados (por ejemplo ascorbilpalmitato, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilacetato), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (por ejemplo palmitato de vitamina A) así como coniferilbenzoato de resina benzoica, ácido rutínico y sus derivados,  $\alpha$ -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordohidroguayarático, trihidroxibutirofenona, quercitina, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, zinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), selenio y sus derivados (por ejemplo selenio-metionina), estilbeno y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbeno, transóxido de estilbeno).

También son antioxidantes adecuados compuestos de las fórmulas A o B



35

donde

R<sup>1</sup> pueden ser elegidos de entre los grupos -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

X es O o NH,

R<sup>2</sup> es alquilo lineal o ramificado con 1 a 30 átomos de C,

40 R<sup>3</sup> es alquilo lineal o ramificado con 1 a 20 átomos de C,

R<sup>4</sup> es en cada caso independientemente uno de otro H o alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C,

R<sup>5</sup> es H, alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C o alcoxi lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C

y

R<sup>6</sup> es alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C,

preferiblemente derivados del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico y/o ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico, particularmente preferido bis-(2-etilhexil)éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico (por ejemplo Oxinex® ST Liquid) y/o bis-(2-etilhexil)éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico (por ejemplo RonaCare® AP).

- 5 Así mismo, para el empleo en las preparaciones cosméticas de acuerdo con la invención son adecuadas mezclas de antioxidantes. Por ejemplo son mezclas conocidas y que se pueden comprar, mezclas que contienen como ingrediente activo lecitina, L-(+)-ascorbilpalmitato y ácido cítrico, tocoferoles naturales, L-(+)-ascorbilpalmitato, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxinex® K LIQUID), extractos de tocoferol de fuentes naturales, L-(+)-ascorbilpalmitato, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxinex® L LIQUID), DL- $\alpha$ -tocoferol, L (+)-ascorbilpalmitato, ácido cítrico y lecitina (por ejemplo Oxinex® LM) o butilhidroxitolueno (BHT), L-(+)-ascorbilpalmitato y ácido cítrico (por ejemplo Oxinex® 2004). Tales antioxidantes son usados con los compuestos de acuerdo con la invención es en tales composiciones, comúnmente en relaciones de porcentaje en peso en el rango de 1000:1 a 1:1000, preferiblemente en relaciones de porcentaje en peso de 100:1 a 1:100.

- 15 Bajo los fenoles que pueden ser empleados de acuerdo con la invención, son de particular interés los polifenoles que ocurren parcialmente como sustancias naturales, para aplicaciones en el ámbito farmacéutico, cosmético o de la nutrición. Por ejemplo los flavonoides o bioflavonoides conocidos principalmente como colorantes vegetales, exhiben frecuentemente un potencial antioxidante. De los efectos del patrón de sustitución de mono- y dihidroxiflavonas se ocupan K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; *Current Topics in Biophysics* 2000, 24(2), 101-108. Allí se observa que dihidroxiflavonas con un grupo OH adyacente a la función ceto o grupos OH en posiciones 3'4'-o 6,7- o 7,8 exhiben propiedades antioxidantes, mientras que otras mono y dihidroxiflavonas parcialmente no exhiben propiedades antioxidantes.

- 25 Frecuentemente se menciona la quercetina (Cyanidanol, Cyanidenolon 1522, Meletina, Sophoretina, Ericina, 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona) como antioxidante particularmente efectivo (por ejemplo C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, *Trends in Plant Science* 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers y I.M.C.M. Rietjens (*Free Radical Biology&Medicine* 2001, 31(7), 869-881) investigan la dependencia hacia el pH del efecto antioxidante de hidroxiflavonas. De las estructuras investigadas, la quercetina muestra la máxima actividad sobre el rango total de pH.

- 30 Son principios activos adecuados anti-envejecimiento, en particular para preparaciones para el cuidado de la piel, preferiblemente los denominados solutos compatibles. Al respecto, son sustancias que participan en la regulación osmótica de plantas o microorganismos y pueden ser aisladas de estos organismos. Bajo el concepto genérico de soluto compatible se incluyen al respecto también los osmolitos descritos en la inscripción alemana de patente DE-A-10133202. Por ejemplo son osmolitos adecuados los polioles, compuestos de metilamina y aminoácidos así como en cada caso sus precursores. En el sentido de la inscripción alemana de patente DE-A-10133202, como osmolitos se entienden en particular sustancias del grupo de los polioles, como por ejemplo mio-inositol, manitol o sorbitol y/o una o varias de las sustancias osmolíticamente eficaces mencionadas a continuación: taurina, colina, betaina, fosforilcolina, glicerofosforilcolina, glutamina, glicina,  $\alpha$ -alanina, glutamato, aspartato, prolina, y taurina. Por ejemplo son precursores de estas sustancias glucosa, polímeros de glucosa, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatos inorgánicos, proteínas, péptidos y poliaminoácidos. Son precursores por ejemplo compuestos que son transformados en osmolitos mediante pasos metabólicos.

- 40 Preferiblemente, de acuerdo con la invención se emplean como solutos compatibles, sustancias elegidas de entre el grupo consistente en ácidos pirimidincarboxílicos (como ectoína e hidroxiectoína), prolina, betaina, glutamina, difosfoglicerato cíclico, N-acetilornitina, N-óxido de trimetilamina di-mioinositol-fosfato (DIP), 2,3-difosfoglicerato cíclico (cDPG), 1,1 fosfato de diglicerina (DGP),  $\beta$ -manosilglicerato (firoina),  $\beta$ -manosilgliceramida (firoina-A) o/y di-manosil-diinositolfosfato (DMIP) o un isómero óptico, derivado, por ejemplo un ácido, una sal o éster de estos compuestos, o combinaciones de ellos.

Al respecto, entre los ácidos pirimidincarboxílicos se mencionan en particular ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) e hidroxiectoína (ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y sus derivados.

- 50 Adicionalmente, como principios activos contra el envejecimiento pueden emplearse productos de la compañía Merck como por ejemplo 5,7-dihidroxi-2-metil-cromona, vendidos bajo los nombres comerciales RonaCare®Luremine, Ronacare®Isoquercetina, Ronacare®Tiliosid o Ronacare®Cyclopeptide 5.

- Como otros ingredientes, las preparaciones que van a ser empleadas pueden contener vitaminas. Se prefieren vitaminas y derivados de vitaminas elegidos de entre vitamina A, vitamina-A-propionato, vitamina-A-palmitato, vitamina-A-acetato, retinol, vitamina B, clorhidrato de cloruro de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), nicotinamida, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), vitamina E, DL- $\alpha$ -tocoferol, tocoferol-E-acetato, tocoferolhidrogenosuccinato, vitamina K<sub>1</sub>, esculina (principio activo de vitamina P), tiamina (vitamina B<sub>1</sub>). Ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B<sub>6</sub>), ácido pantoténico, biotina,

- ácido fólico y cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), en particular preferiblemente vitamina-A-palmitato, vitamina C y sus derivados, DL- $\alpha$ -tocoferol, tocoferol-E-acetato, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. Las vitaminas son añadidas a mezclas previas o preparaciones que contienen flavonoides, comúnmente para aplicaciones cosméticas en rangos de 0,01 a 5,0 % en peso, referido al peso total. Las aplicaciones fisiológicas nutricionales se orientan a las respectivas necesidades recomendadas de vitamina.
- Los retinoides descritos son simultáneamente también principios activos eficaces contra la celulitis. Un principio activo conocido así mismo contra la celulitis es la cafeína.
- También es objetivo de la presente invención un método para la producción de una preparación, como se describió previamente, caracterizado porque por lo menos un compuesto de la fórmula I es mezclado con un soporte adecuado para preparaciones tópicas y opcionalmente con sustancias auxiliares y/o de relleno. En la siguiente parte se describen detalladamente materiales de soporte así como sustancias auxiliares o materiales de relleno adecuados.
- Los componentes mencionados de la preparación pueden ser incorporados de manera común, con ayuda de técnicas que son bien conocidas por los expertos.
- Las preparaciones cosméticas y dermatológicas pueden estar presentes en diferentes formas. De este modo ellas pueden constituir por ejemplo una solución, una preparación anhidra, una emulsión o microemulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W) o O/W/O, un gel, un lápiz sólido, una pomada o también un aerosol. Se prefieren emulsiones. Se prefieren particularmente emulsiones O/W. Pueden obtenerse de manera común emulsiones, emulsiones W/O y emulsiones O/W.
- Como formas de aplicación de las preparaciones que van a ser empleadas se mencionan por ejemplo: soluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones PIT, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos, jabones, preparados surfactantes para limpieza, aceites, aerosoles, parches, compresas, vendajes y atomizados.
- Las sustancias auxiliares preferidas provienen del grupo de los conservantes, estabilizantes, promotores de disolución, colorantes, mejoradores de olor.
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener los materiales comunes de soporte, que son adecuados para la aplicación tópica, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicol, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.
- Los polvos y atomizados pueden contener los materiales comunes de soporte, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estos materiales. Adicionalmente los atomizados pueden contener los propelentes comunes fácilmente volátiles licuados, por ejemplo hidrocarburos con cloro y flúor, propano/butano o dimetiléter. También es ventajoso suministrar aire a presión.
- Las soluciones y emulsiones pueden contener los materiales de soporte comunes, como solventes, promotores de disolución y emulsificantes, por ejemplo agua, etanol, isopropanol, etilcarbonato, etilacetato, bencilalcohol, bencilbenzoato, propilenglicol, 1,3 butilglicol, aceites, en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, XTend 226 (L'Oréal), ésteres de ácidos grasos con glicerina, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano o mezclas de estas sustancias.
- En general un promotor de disolución preferido es 2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarbonil-D-alaninmetiléster.
- Las suspensiones pueden contener los materiales comunes de soporte como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo isoestearilalcoholes etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol, y polioxietilensorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estos materiales.
- Los jabones pueden contener los materiales comunes de soporte como sales alcalinas de ácidos grasos, sales de semiésteres de ácidos grasos, hidrolizados de albúmina con ácidos grasos, isotionatos, lanolina, alcoholes grasos, aceites vegetales, extractos vegetales, glicerina, azúcar o mezclas de estos materiales.
- Los productos de limpieza que contienen surfactantes pueden contener los materiales comunes de soporte tales como sales de sulfatos de alcoholes grasos, etersulfatos de alcoholes grasos, semiésteres de ácido sulfosuccínico, hidrolizados de albúmina de ácidos grasos, isotionatos, derivados de imidazolinio, metiltauratos, sarcosinatos, etersulfatos de amidas grasas, alquilamidobetainas, alcoholes grasos, glicéridos de ácidos grasos, dietanolamidas grasas, aceites vegetales y sintéticos, derivados de lanolina, ésteres etoxilados de ácidos grasos con glicerina o mezclas de estas sustancias.

Los aceites para la cara y el cuerpo pueden contener los materiales comunes de soporte como aceites sintéticos, como ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de silicona, aceites naturales como aceites vegetales y extractos vegetales oleosos, aceites de parafina, aceites de lanolina o mezclas de estos materiales.

- 5 Otras formas típicas de aplicación cosmética son también lápices labiales, lápices para el cuidado labial, maquillaje en polvo, en emulsión y en cera así como preparados protectores contra el sol, para antes de la exposición al sol y para después de la exposición al sol.

A las formas preferidas de preparación pertenecen en particular también emulsiones.

Las emulsiones son ventajosas y contienen por ejemplo las mencionadas grasas, aceites, ceras y otros cuerpos grasos, así como agua y un emulsificante, como se emplea comúnmente para un tipo tal de preparación.

- 10 La fase de lípido puede ser elegida ventajosamente de entre los siguientes grupos de sustancias:

-aceites minerales, ceras minerales

-aceites, como triglicéridos de ácido cáprico o ácido caprílico, además aceites naturales como por ejemplo aceite de ricino;

- 15 - grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferiblemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con alcano-ácidos de bajo número de C o con ácidos grasos;

-aceites de silicona como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos así como formas mixtas de ellos.

- 20 En el sentido de la presente invención, la fase oleosa de las emulsiones, oleogeles o bien hidrodispersiones o lipodispersiones, es elegida ventajosamente de entre el grupo de los ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, de entre el grupo de los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Tales aceites de ésteres pueden ser elegidos ventajosamente entonces de entre el grupo de isopropilmiristato, isopropilpalmitato, isopropilsteárate, isopropiloleato, n-butilsteárate, n-hexilaurato, n deciloleato, isoctilsteárate, isononilsteárate, isononilisononanoato, 2 etilhexilpalmitato, 2 etilhexilaurato, 2 hexaldeciesteárate, 2 octildodecilpalmitato, oleiloleato, oleilerucato, eruciloleato, erucilerucato así como mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de tales ésteres, por ejemplo aceite de joba.

- 30 Además, la fase oleosa puede ser elegida ventajosamente de entre el grupo de los hidrocarburos y ceras ramificados y no ramificados, de los aceites de silicona, de los dialquiléteres, del grupo de los alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, así como de los triglicéridos de ácidos grasos, es decir los ésteres de triglicerina de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de C. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden ser elegidos ventajosamente de entre el grupo de los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendra, aceite de palma, aceite de coco, aceite de núcleo de palma y otros similares.

- 40 En el sentido de la presente invención, también se usa de manera ventajosa cualesquier mezcla de tales componentes de aceite y cera. Dado el caso, también puede ser ventajoso usar ceras, por ejemplo cetilpalmitato, como único componente de lípido de la fase oleosa.

- 45 La fase acuosa de las preparaciones que van a ser empleadas contiene dado el caso de manera ventajosa alcoholes, dioles o polioles de bajo número C, así como sus éteres, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, etilenglicolmonoetil o -monobutiléter, propilenglicolmonometil, -monoetil o -monobutiléter, dietilenglicolmonometil o -monoetiléter y productos análogos, además alcoholes de bajo número C, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2 propanodiol, glicerina así como en particular uno o varios agentes espesantes, el o los cuales pueden ser elegidos ventajosamente de entre el grupo de dióxido de silicio, silicato de aluminio, polisacáridos o bien sus derivados, por ejemplo ácido hialurónico, goma xantán, hidroxipropilmetilcelulosa, de modo particularmente ventajosos de entre el grupo de los poliácridatos, preferiblemente un poliácridato del grupo de los denominados carbopoles, por ejemplo carbopoles de los tipos 980, 981, 1382, 2984, 5984, en cada caso individualmente o en combinación.

- 50 En particular se emplean mezclas de los solventes previamente mencionados. En los solventes alcohólicos el agua puede ser otro componente.

En otra forma preferida de operar, las preparaciones que van a ser empleadas contienen surfactantes hidrofílicos. Los surfactantes hidrofílicos son elegidos preferiblemente de entre el grupo de los alquilglucósidos, de los acilactilatos, de las betaínas así como de los cocoanfoacetatos.

- 5 Como emulsificantes pueden emplearse por ejemplo los emulsificantes W/O y -O/W conocidos. Es ventajoso emplear en las emulsiones O/W preferidas, otros co-emulsificantes conocidos.

- 10 Como co-emulsificantes se eligen ventajosamente por ejemplo emulsificantes O/W, principalmente de entre el grupo de las sustancias con valores HLB de 11-16, de modo muy particularmente ventajoso con valores HLB de 14,5-15,5, en tanto los emulsificantes O/W exhiban radicales R y R' saturados. Si los emulsificantes O/W exhiben radicales R y/o R' insaturados, o están presentes derivados de isoalquilo, entonces el valor HLB preferido de tales emulsificantes puede estar también por debajo o por encima de ellos.

Es ventajoso elegir los etoxilatos de alcohol graso de entre el grupo de los estearilalcoholes etoxilados, cetilalcoholes,

cetilestearilalcoholes (cetearilalcoholes).

Además es ventajoso elegir los etoxilatos de ácidos grasos de entre el siguiente grupo:

- 15 polietilenglicol(20)estearato, polietilenglicol(21)estearato,

polietilenglicol(22)estearato, polietilenglicol(23)estearato,

polietilenglicol(24)estearato, polietilenglicol(25)estearato,

polietilenglicol(12)isoestearato, polietilenglicol(13)isoestearato,

polietilenglicol(14)isoestearato, polietilenglicol(15)isoestearato,

- 20 polietilenglicol(16)isoestearato, polietilenglicol(17)isoestearato,

polietilenglicol(18)isoestearato, polietilenglicol(19)isoestearato,

polietilenglicol(20)isoestearato, polietilenglicol(21)isoestearato,

polietilenglicol(22)isoestearato, polietilenglicol(23)isoestearato,

polietilenglicol(24)isoestearato, polietilenglicol(25)isoestearato,

- 25 polietilenglicol(12)oleato, polietilenglicol(13)oleato,

polietilenglicol(14)oleato, polietilenglicol(15)oleato,

polietilenglicol(16)oleato, polietilenglicol(17)oleato,

polietilenglicol(18)oleato, polietilenglicol(19)oleato,

polietilenglicol(20)oleato.

- 30 Como ácidos alquiletercarboxílicos etoxilados o bien sus sales puede emplearse ventajosamente el Laureth-11-carboxilato de sodio. Como sulfato de alquiléter puede emplearse ventajosamente Laureth1-4 sulfato de sodio. Como derivados de colesterol etoxilado puede emplearse ventajosamente polietilenglicol (30) colesteriléter. También se ha probado exitosamente polietilenglicol (25) esteroles de soja. Como triglicéridos etoxilados pueden emplearse ventajosamente los glicéridos polietilenglicol (60) de onagra (Evening Primrose = onagra).

- 35 Además es ventajoso elegir los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolglicerina de entre el grupo de polietilenglicol(20)glicerillaurato, polietilenglicol(21)glicerillaurato, polietilenglicol(22)glicerillaurato, polietilenglicol(23)glicerillaurato, polietilenglicol(6)glicerilcaprato/caprinato, polietilenglicol(20)gliceriloleato, polietilenglicol(20)glicerilisoestearato, polietilenglicol(18)gliceriloleato(cocoato). Así mismo, es conveniente elegir los ésteres de sorbitano de entre el grupo de polietilenglicol(20)sorbitanmonolaurato,

- 40 polietilenglicol(20)sorbitanmonoestearato, polietilenglicol(20)sorbitanmonoisoestearato, polietilenglicol(20)sorbitanmonopalmitato, polietilenglicol(20)sorbitanmonooleato.

Como emulsificantes facultativos W/O, sin embargo ventajosos dado el caso de acuerdo con la invención, pueden emplearse:

5 alcoholes grasos con 8 a 30 átomos de carbono, monoglicerinésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de C, diglicerinésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de C, monoglicerinésteres de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de C, propilenglicolésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de C así como ésteres de sorbitano de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de C.

15 Son emulsificantes W/O en particular ventajosos glicerilmonoestearato, glicerilmonoisoestearato, glicerilmonomiristato, glicerilmonooleato, diglicerilmonoestearato, diglicerilmonoisoestearato, propilenglicolmonoestearato, propilenglicolmonoisoestearato, propilenglicolmonocaprilato, propilenglicolmonolaurato, sorbitanmonoisoestearato, sorbitanmonolaurato, sorbitanmonocaprilato, sorbitanmonoisooleato, diestearato de sacarosa, cetilalcohol, estearilalcohol, araquidilalcohol, behenilalcohol, isobehenilalcohol, selaquilalcohol, quimilalcohol, polietilenglicol(2)esteariléter (Steareth-2), glicerilmonolaurato, glicerilmonocaprinato, glicerilmonocaprilato o PEG-30-dipolihidroxiestearato.

20 La preparación puede contener adyuvantes cosméticos, que pueden ser empleados comúnmente en este tipo de preparaciones, como por ejemplo agentes espesantes, agentes suavizantes, agentes humectantes, agentes con actividad superficial, emulsificantes, agentes conservantes, agentes contra la formación de espuma, perfumes, ceras, lanolina, agentes propelentes, colorantes y/o pigmentos, y otros ingredientes empleados ordinariamente en los cosméticos.

25 Como agentes de dispersión o bien de disolución puede emplearse un aceite, cera u otro cuerpo graso, un monoalcohol pequeño o un poliol pequeño o mezclas de ellos. Entre los monoalcoholes o polioles particularmente preferidos se cuentan etanol, i-propanol, propilenglicol, glicerina y sorbitol.

Una forma preferida de operar de la invención es una emulsión, que está presente como crema o leche protectora y contiene por ejemplo alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites o ceras naturales y sintéticos y emulsificantes en presencia de agua.

30 Otras formas preferidas de operar representan lociones oleosas a base de aceites y ceras naturales o sintéticos, lanolina, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, o lociones alcohólicas oleosas a base de un alcohol pequeño, como etanol, o un glicerol, como propilenglicol, y/o un poliol, como glicerina, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, como triglicéridos de ácidos grasos.

35 La preparación puede estar presente también como gel alcohólico, el cual incluye uno o varios alcoholes o polioles pequeños, como etanol, propilenglicol o glicerina, y un agente espesante, como tierra silíceo. Los geles alcohólicos oleosos contienen además aceites y ceras naturales o sintéticas.

Los lápices sólidos consisten en ceras y aceites naturales o sintéticos, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otros cuerpos grasos.

Si una preparación es hecha como aerosol, por regla general se emplean los agentes propelentes comunes, como alcanos, fluoroalcanos y clorofluoroalcanos, preferiblemente alcanos.

40 También, sin más comentarios, se desprende de ello que un experto puede usar la descripción de arriba en su más amplia extensión. Las formas de operar y ejemplos preferidos son por ello concebidos solamente como descriptivos, en ningún caso o de cualquier manera, como una manifestación limitante. La manifestación completa de todas las inscripciones y publicaciones enumeradas antes y a continuación son introducidos por referencia en esta inscripción.

De las reivindicaciones de abajo de los ejemplos resultan otros rasgos y ventajas importantes de la invención.

45 Los ejemplos deberían aclarar en más detalle la presente invención, sin limitar su extensión.

#### Ejemplos:

##### Ejemplo 1:

Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster de ácido hexadecanoico (Ia)

50 Se disuelve 5,7-dihidroximetilcromona (15 g, 78 mmol) en N,N-dimetilformamida (360 mL) y se adiciona tertbutilato de potasio (9 g, 80 mmol) a la solución marrón bajo corriente de nitrógeno. A continuación se calienta por 2,5 h a 30°C. Después se añade a la solución lentamente gota a gota cloruro de ácido palmítico (24 ml, 79,5mmol) en N,N-

dimetilformamida (80 ml) a 30°C. Se agita adicionalmente la suspensión que se forma por otras 2 horas a 30°C y después se añaden gota a gota 400 ml de agua completamente desmineralizada. Se realiza succión al sólido por 1 hora sobre un embudo Büchner, se aspira hasta que seque bien y se seca en un horno de secado al vacío a 40°C.

Rendimiento (después de cristalización en etanol): 22g =66% de la teoría Color: beis

5 Fórmula química:  $C_{26}H_{38}O_5$

Masa molar: 430,6 g/mol

Resultados analíticos:

10 MS (EI): m/z (Intensidad relativa, %) = 430,2 ([M+] 25), 192,1 ([M+] 100). 1H-RMN ( $CDCl_3$ , 500MHz):  $\delta$ = 12.28 (s, 1H, OH), 6.68 (d, 1H, J=2Hz), 6.51 (d, 1H, J=2Hz), 6.1 (s, 1H), 2.56 (t, 2H, J=7.5), 1.75 (m, 2H), 1.26 (m, 24H), 0.88 (t, 3H, J=6.7Hz).

**Ejemplo 2:**

Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster del ácido (E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienoico (Ib)

De manera análoga al Ejemplo 1 se produce el compuesto Ib. En lugar de cloruro de ácido palmítico se emplea cloruro de ácido 3,7-dimetilocta-2,6-dienoico.

15 Resultados analíticos:

Fórmula química:  $C_{20}H_{22}O_5$

Masa molar: 342,4 g/mol

20 MS (EI): m/z (Intensidad relativa, %) = 342 ([M+] 15), 69 ([M+] 100). 1H-RMN ( $DMSO-d_6$ , 300MHz):  $\delta$ = 12.86 (s, 1H, OH), 6.9 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 2.40 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 7H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

**Ejemplo 3:**

Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster del ácido (E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acrílico (Ic)

De manera análoga al ejemplo 1 se produce el compuesto Ic. El lugar de cloruro de ácido palmítico se usa cloruro de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico.

25 **Ejemplo 4:**

Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster del ácido (E)-octadec-9-enoico (Id)

De manera análoga al Ejemplo 1 se produce el compuesto Id. En lugar de cloruro de ácido palmítico emplea cloruro de ácido (E)-octadec-9-enoico.

Resultados analíticos:

30 Fórmula química:  $C_{28}H_{40}O_5$

Masa molar: 456,63 g/mol

MS (EI): m/z (Intensidad relativa, %) = 456 ([M+] 25), 192 ([M+] 100). 1H-RMN ( $DMSO-d_6$ , 500MHz):  $\delta$ = 15.49 (s, 1H, OH), 6.78 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.38 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (t, 4H), 1.71 (q, 2H), 1.45-1.22 (m, 20H), 0.86 (t, 3H)

35 **Ejemplo 5:**

Estudio ex-vivo para la promoción de la melanogénesis

Preparación de las muestras de tejido

40 Se toman muestras de tejido con diámetro de 10 mm de tejido de vientre de una mujer de 32 años de tipo caucásico y se almacenan a 37°C en una atmósfera húmeda con un contenido de 5% de  $CO_2$  en medio BEM. Las muestras de tejido son empleadas según el siguiente plan de prueba:

Muestra	Aplicación tópica	UV	Número de muestras de tejido
Piel no tratada (T0)	-	sin	3
Piel no tratada	-	sin	6
Placebo	Sí	sin	6
la	Sí	sin	6
5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona (sustancia de comparación)	Sí	sin	6
5-Hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona (sustancia de comparación)	Sí	sin	6
Piel no tratada	-	con	6
Placebo	Sí	con	6
la	Sí	con	6
5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona (sustancia de comparación)	Sí	con	6
5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona (sustancia de comparación)	Sí	con	6

#### Aplicación de producto

Se agregan 30 µL solución de prueba sobre un papel de filtro y se coloca inmediatamente sobre el tejido de prueba.

#### 5 Irradiaciones

Las irradiaciones son ejecutadas diariamente antes del tratamiento de las muestras de tejido con soluciones de prueba. Se emplea un aparato RMX 3W Vilbert Lourmat. La dosificación de UV es de 1.04 J/cm<sup>2</sup> con 6/8% UVB.

#### Toma de muestras

- 10 El primer día (D0) se cortan por mitades 3 muestras de tejido no tratado y en cada caso se fija una mitad en solución de formol con tampón. En cada caso otra mitad es congelada a -80°C.

#### Análisis histológico

- 15 Después de una fijación de 24 horas en solución de formol con tampón, se deshidratan las muestras en un equipo automático de secado Leica TP1010 y se impregnan con parafina. Después de incorporar con ayuda de una estación Leica EG1160 se producen cortes transversales delgados de 5 µm de las muestras, con un micrótopo tipo Minot 2125 de Leica RM. Se fijan los cortes transversales sobre portaobjetos Superfrost Plus de vidrio silanizado. El análisis microscópico de luz ocurre por medio de un microscopio Leica Orthoplan con magnificación de 25 veces para la evaluación de la morfología general o bien una magnificación de 40 veces para la visualización de la melanina.

#### Morfología general

- 20 La evaluación de la morfología general ocurre por coloración de los cortes transversales parafinados, de acuerdo con la tinción tricrómica de Masson en la variante Goldner.

#### Visualización de la melanina

La visualización de la melanina ocurre por impregnación de los cortes transversales parafinados con plata según Masson en la variante Fontana.

Cromatometría

5 La determinación de las coordenadas de color de las muestras de tejido ocurre por medio de un cromatómetro Minolta CM 2600d.

Resultados

1) serie de pruebas sin irradiación UV:

		L	% L
Muestra no tratada	D0	61.41	
	D10	62.22	1.3
Muestra tratada con placebo	D0	61.68	
	D10	63.05	2.2
Muestra tratada con compuesto la	D0	64.53	
	D10	61.24	-5.1
Muestra tratada con 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona	D0	62.19	
	D10	63.98	2.9
Muestra tratada con 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona	D0	61.50	
	D10	64.64	5.1

10 Muestras no probadas:

Después de tratamiento por 10 días los melanocitos muestran un grado moderado de ramificación dendrítica y carga con melanina. El número de contactos con queratinocitos adyacentes es bajo, así mismo la rata de transferencia de melanina. El contenido de melanina en queratinocitos basales es moderado y bajo en queratinocitos suprabasales.

Muestras tratadas con placebo:

15 Después de tratamiento por 10 días los melanocitos muestran una baja actividad. La melanina es claramente detectable en los queratinocitos basales, el contenido de melanina en queratinocitos suprabasales es bajo.

Muestras tratadas con compuesto la:

Después de tratamiento por 10 días los melanocitos muestran una actividad muy alta. La melanina es bien detectable en queratinocitos basales, el contenido de melanina en queratinocitos suprabasales es moderado.

20 Muestras tratadas con 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona:

Los melanocitos muestran una actividad muy baja ligada con un contenido moderado de melanina en queratinocitos basales y bajo contenido de melanina en queratinocitos suprabasales.

Muestras tratadas con 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona

25 Los melanocitos muestran una actividad muy baja, asociada con un contenido moderado de melanina en queratinocitos basales y bajo contenido de melanina en queratinocitos suprabasales.

Análisis cromatométrico:

5 Las mediciones de comparación el día inicial y después de 10 días dan los siguientes resultados: en el caso de las muestras no tratadas se observan después de 10 días sólo pequeños cambios. Las muestras tratadas con placebo muestran una elevación moderada del parámetro claro/oscurο L. Para las muestras tratadas con compuesto la se detecta una reducción de 5,1% del parámetro L, lo cual confirma la actividad en favor de la pigmentación (en comparación con los controles no tratados, esto corresponde a una elevación de 43% de la superficie ocupada por melanina de la capa basal). Para muestras que fueron tratadas con 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona o 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona, se establece un incremento de 2,9% o bien 5,1% del parámetro L, lo cual muestra más bien una actividad de aclaramiento de la piel.

2) Serie de pruebas con irradiación UV:

		L	% L
Muestra no tratada	D0	65.87	
	D10	64.56	-2
Muestra tratada con placebo	D0	65.45	
	D10	65.41	-0.1
Muestra tratada con compuesto la	D0	64.07	
	D10	61.52	-4
Muestra tratada con 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona	D0	63.66	
	D10	64.87	1.9
Muestra tratada con 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona	D0	63.63	
	D10	64.60	1.5

10

Muestras no tratadas:

15 Después de tratamiento por diez días, los melanocitos muestran un grado claro de ramificación dendrítica y están inequívocamente cargados con melanina. Existe contacto bien detectable con queratinocitos adyacentes y una medida moderada de transferencia de melanina. La melanina es inequívocamente detectable en queratinocitos basales mientras que en queratinocitos suprabasales se detecta sólo un bajo contenido de melanina.

Muestras tratadas con placebo:

Los melanocitos muestran una medida elevada de actividad. El contenido de melanina en queratinocitos basales es alto, en los suprabasales bajo.

Muestras tratadas con compuesto la:

20 Los melanocitos muestran una medida elevada de actividad. El contenido de melanina en queratinocitos basales es alto, en los suprabasales moderado.

Muestras tratadas con 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona:

Los melanocitos muestran baja actividad ligada con un contenido moderado de melanina en queratinocitos basales y un bajo contenido de melanina en queratinocitos suprabasales.

25 Muestras tratadas con 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona

Los melanocitos muestran una actividad muy baja, la cual está asociada con un contenido moderado de melanina en queratinocitos basales y un bajo contenido de melanina en queratinocitos suprabasales.

Análisis cromatométrico:

5 Las mediciones de comparación el día inicial y después de 10 días dan los siguientes resultados: después de 10 días las muestras no tratadas muestran una reducción de 2.0% del parámetro L. Para las muestras tratadas con placebo se determina un leve incremento del valor L en 2.2%. Para las muestras tratadas con compuesto la, el parámetro claro/oscuridad L baja en 4.0% en el intervalo de tiempo de la investigación. Esto documenta una inequívoca actividad del compuesto la en favor de la pigmentación, en particular en comparación con el valor L de las muestras no tratadas. Para muestras que fueron tratadas con 5-hidroxi-7-acetil-2-metil-cromen-4-ona o 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromen-4-ona, se establece un incremento del parámetro L, lo cual muestra más bien una actividad de aclaramiento de la piel.

**Ejemplo 6:** formulación O/W

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Marlipal 1618/11	(1)	CETEARETH-11	3
Lanette O	(2)	CETEARILALCOHOL	7
Luvitol EHO	(3)	CETEARILOCTANOATO	5
Tegosoft TN	(4)	ALQUILBENZOATO C12-15	2.5
Miglyol 812 N	(1)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	2.5
Propil-4-hidroxibenzoato	(5)	PROPILPARABENO	0.05
5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H- cromen-7-il éster del ácido hexadecanoico (la)			0.5
B			
1,2-propanodiol	(5)	PROPILENGLICOL	4
Metil-4-hidroxibenzoato	(5)	METILPARABENO	0.15
Agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	hasta 100
Agua, desmineralizada			10
Total			100.00

10

Método de producción:

Primero se calienta la fase A a 75°C y la fase B a 80 °C. Después se añade lentamente la fase B bajo agitación a la fase A y se agita hasta que se forma una mezcla homogénea.

Fuentes de referencia:

15 (1) Sasol Alemania GmbH (2) Cognis GmbH (3) BASF AG (4) Degussa-Goldschmidt AG (5) Merck KGaA/Rona®

**Ejemplo 7:** formulación O/W

ES 2 548 042 T3

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Marlipal 1618/11	(1)	CETEARETH-11	3
Lanette O	(2)	CETEARILALCOHOL	7
Luvitol EHO	(3)	CETEARILOCTANOATO	5
Tegosoft TN	(4)	ALQUILBENZOATO C12-15	2.5
Miglyol 812 N	(1)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	2.5
Propil-4-hidroxibenzoato	(5)	PROPILPARABENO	0.05
5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster del ácido (E)-3,7-Dimetil-octa-2,6-dienoico (Ib)			0.1
B			
1,2-propanodiol	(5)	PROPILENGLICOL	4
Metil-4-hidroxibenzoato	(5)	METILPARABENO	0.15
Agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	hasta 100
Agua, desmineralizada			10
Total			100.00

Método de producción:

- 5 Primero se calienta la fase A a 75°C y la fase B a 80 °C. Después se añade lentamente la fase B bajo agitación a la fase A y se agita hasta que se forma una mezcla homogénea

Fuentes de referencia:

(1) Sasol Alemania GmbH (2) Cognis GmbH (3) BASF AG (4) Degussa-Goldschmidt AG (5) Merck KGaA/Rona®

**Ejemplo 8:** formulación O/W

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Tego Care 150	(1)	GLICERIL STEARETH-25, ESTEARIL ALCOHOL	8
		ESTEARATO, CETETH-20,	

ES 2 548 042 T3

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Lanette O	(2)	CETEARIL ALCOHOL	1.5
Luvitol EHO	(3)	CETEARIL OCTANOATO	5
Miglyol 812 N	(4)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	5
Parafina líquida	(5)	PARAFFINUM LIQUIDUM (ACEITE MINERAL)	3
AbilWax 2434	(1)	ESTEAROXIDIMETICONA	1.6
Dow Corning 200 Fluid (350 cs)	(6)	DIMETICONA	0.5
Propil-4-hidroxibenzoato	(5)	PROPILPARABENO	0.05
B			
1,2-propanodiol	(5)	PROPILENGLICOL	3
Metil-4-hidroxibenzoato	(5)	METILPARABENO	0.15
Agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	hasta 100
C			
Probiol L 05018 (Liposomas vacíos)	(7)	AQUA, ALCOHOL DENATO, LECITINA, GLICERINA, FOSFATO DE DISODIO	5
Agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	10.00
5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster del ácido (E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acrílico  (lc)			0.2
Total			100.00

Método de producción:

Primero se calientan las fases A y B a 80 °C. Después se añade lentamente bajo agitación la fase B a la fase A y se homogeneiza. Después se enfría y se añade la fase C a 40°C.

5 Fuentes de referencia:

(1) Degussa-Goldschmidt AG, (2) Cognis GmbH, (3) BASF AG, (4) Sasol Alemania GmbH, (5) Merck KGaA/Rona®, (6) Dow Corning, (7) Kuhs GmbH & Co. KG

**Ejemplo 9:** formulación W/O

ES 2 548 042 T3

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Dow Corning 3225 C	(1)	CICLOMETICONA, DIMETICONA COPOLIOL	23.6
Propil-4-hidroxibenzoato	(2)	PROPILPARABENO	0.05
5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il éster del ácido (E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienoico (Ib)			0.1
B			
Metil-4-hidroxibenzoato	(2)	METILPARABENO	0.15
1,2-propanodiol	(2)	PROPILENGLICOL	35.9
Agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	hasta 100
Total			100.00

Método de producción:

- 5 Primero se disuelve la fase B y entonces se añade ella a la fase A. Se ajusta el valor de pH con soda cáustica o bien ácido cítrico al valor de pH = 6.0.

Fuentes de referencia:

(1) Dow Corning (2) Merck KGaA/Rona®

**Ejemplo 10:** crema antienvjecimiento O/W con protección UV A/B

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Eusolex® 2292	(1)	ETILHEXIL METOXICINAMATO, BHT	3
Eusolex® 4360	(1)	BENZOFENONA-3	0.5
Tego Care 150	(2)	GLICERIL ESTEARATO, STEARETH-25, CETETH-20, ESTEARIL ALCOHOL	8
Lanette O	(3)	CETEARIL ALCOHOL	1.5
Luvitol EHO	(4)	CETEARIL OCTANOATO	5

ES 2 548 042 T3

Componente/nombre comercial	Fuente de referencia	INCI	[% en peso]
A			
Mygliol 812 N	(5)	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	5
Parafina líquida	(1)	PARAFFINUM LIQUIDUM (ACEITE MINERAL)	3
Abil-Wax 2434	(2)	ESTEAROXI DIMETICONA	1.6
Dow Corning 200 Fluid (350 es)	(6)	DIMETICONA	0.5
Propil-4-hidroxibenzoato	(1)	PROPILPARABENO	0.05
5-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H- cromen-7-il éster del ácido hexadecanoico (Ia)			1
B			
1,2-Propanodiol	(1)	PROPILENGLICOL	3
Sal de sodio de metil-4- hidroxibenzoato	(1)	METILPARABENO DE SODIO	0.17
Agua, desmineralizada		AQUA (AGUA)	Hasta 100
Total			100.00

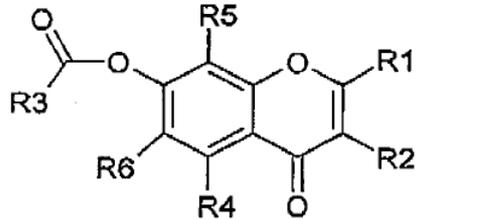
Método de producción:

Primero se mezclan por separado las fases A y B y se calientan a 80°C. Después se añade lentamente la fase B bajo agitación a la fase A. Se homogeneiza y enfría a temperatura ambiente.

- 5 Fuentes de referencia: (1) Merck KGaA/Rona®, (2) Degussa-Goldschmidt AG, (3) Cognis GmbH, (4) BASF AG, (5) Sasol Alemania GmbH, (6)

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



5 donde

R1 y R2 representan independientemente uno de otro

-H,

-OH,

- O-(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) de cadena recta o ramificada o

10 - alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada,

donde R1 y/o R2 pueden estar sustituidos por uno o varios grupos OH y/o donde uno o varios grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados por O;

R3 representa

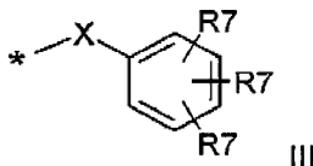
-grupos alquilo C<sub>6</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

15 -grupos alquenilo C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- grupos alquinilo C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

-un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo con 3 a 6 átomos de C, o

-un radical de la fórmula III



20 donde X representa un alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada o alquenileo C<sub>2</sub>- a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada y los radicales R7 son elegidos independientemente uno de otro de entre H, OH, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada u O-(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) de cadena recta o ramificada,

R4 representa H, OH o O-(alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub>) de cadena recta o ramificada,

R5 y R6 representan independientemente uno de otro

25 -H,

-OH,

-grupos alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- grupos alqueno C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada, donde los grupos hidroxilo pueden estar unidos a un átomo primario o secundario de carbono de la cadena y/o uno o varios grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden ser reemplazados por O, o

5 - grupos O-(C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub>-alquilo) de cadena recta o ramificada.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados porque** R1 representa H, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

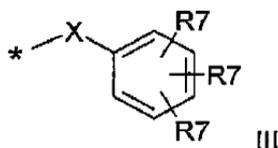
3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizados porque** R2 representa H, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

10 4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados porque** R3 representa

- grupos alquilo C<sub>6</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada,

- grupos alqueno C<sub>2</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada, o

-un radical de la fórmula III



15

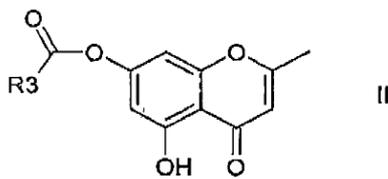
donde X representa un alqueno C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada o alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada y los radicales R7 son elegidos independientemente uno de otro de entre H, OH, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada u O-(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) de cadena recta o ramificada.

20

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** R4 representa H, OH o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados porque** R5 y R6 representan independientemente uno de otro H u OH.

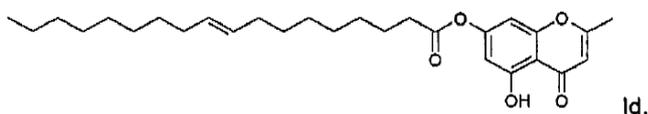
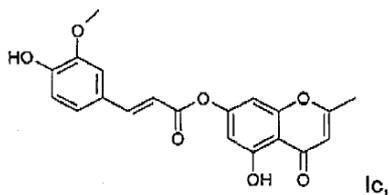
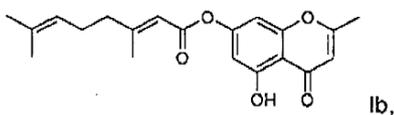
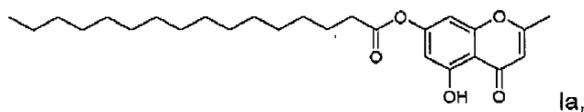
7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados porque** el compuesto de la fórmula I representa un compuesto de la fórmula II



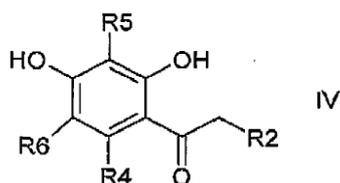
25

donde R3 está definido como la reivindicación 1 o reivindicación 4.

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados porque** el compuesto de la fórmula I es elegido de entre los compuestos de las fórmulas Ia a Id



9. Método para la producción de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** una o-hidroxiacetofenona de la fórmula IV



5

donde los sustituyentes R2 a R6 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 8, forman un ciclo con cloruro de acetilo bajo condiciones básicas, y a continuación el producto reacciona en una reacción de esterificación con un compuesto de la fórmula R3-COCl.

10

10. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, para el empleo como sustancia para autobronceado.

11. Compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8 para el uso en el aumento de la síntesis de melanina, mejoramiento del transporte de melanina y/o mejoramiento de la distribución de melanina en capas suprabasales.

15

12. Preparación que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8.

13. Preparación según la reivindicación 12, **caracterizado porque** ella contiene uno o varios compuestos de la fórmula I en una cantidad de 0,01 a 10 % en peso.

14. Preparación según las reivindicaciones 12 o 13, **caracterizado porque** contiene por lo menos otra sustancia para autobronceado.

20

15. Método para la producción de una preparación según una o varias de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizado porque** se mezcla por lo menos un compuesto de la fórmula I con un soporte adecuado para aplicaciones tópicas.