

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 099**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/36** (2006.01)

**A61K 8/42** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10005460 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2295403**

54 Título: **Compuesto con grupo ácido carboxílico y grupo amida y aplicación del mismo**

30 Prioridad:

**11.09.2009 TW 98130652**

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

**31.03.2016**

73 Titular/es:

**CORUM INC. (100.0%)  
6F., No. 360 Rwei guang Rd., Neihu Dist.  
Taipei City 114, TW**

72 Inventor/es:

**TSAI, WEI-CHUAN;  
CHEN, CHEN-YIN;  
CHIU, MING-YI;  
LING, YI-FAN y  
HSU, NAI-HSUAN**

74 Agente/Representante:

**MORGADES MANONELLES, Juan Antonio**

ES 2 565 099 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

Compuesto con grupo ácido carboxílico y grupo amida y aplicación del mismo

5

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

10

La presente invención se refiere de un modo general a un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida para utilizar como medicamento y, más particularmente, a un compuesto hidrosoluble con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida para utilizar como medicamento así como a un cosmético que comprende dicho compuesto.

15

2. Descripción de la técnica anterior

20

Recientemente, los compuestos con grupo(s) ácido carboxílico que tienen el efecto de emblanquecer la piel se aplican a menudo en productos cosméticos. Por ejemplo, el ácido acelaico es una materia prima cosmética común y tiene un efecto antiacné y bloqueador. Sin embargo, presenta una solubilidad deficiente con respecto a los materiales originales de los cosméticos y ello afecta a la penetración en la piel, lo que implica que existan dificultades en su formulación.

25

Para desarrollar unos materiales mejores para los cosméticos, se deben considerar simultáneamente el efecto de emblanquecer la piel y la solubilidad con respecto a los materiales originales de los cosméticos. Por lo tanto, se sintetizan sucesivamente muchos compuestos con grupo(s) ácido carboxílico. Sin embargo, la hidrosolubilidad no resulta todavía satisfactoria aunque generalmente los productos blanqueadores comerciales son soluciones acuosas. Por ejemplo, no es fácil utilizar un compuesto sólido no salino con grupo(s) ácido carboxílico junto con una disolución acuosa. Por lo tanto, los materiales sólidos no salinos tienen unos campos de aplicación limitados y carecen de utilidad.

30

Para resolver dicho problema las sales sólidas se han vuelto muy importantes en el desarrollo. Por ejemplo, la patente WO2006/010590A1 da a conocer un compuesto con sales de ácido carboxílico, que comprende una estructura de  $\alpha$ -aminoácido y catión atóxico, cuya hidrosolubilidad procede de la disociación de iones. Es decir, en su utilización, las materias primas deben disolverse en un disolvente y a continuación mezclarse con otras materias primas para cosméticos. De este modo, las materias primas sólidas no se pueden mezclar directamente con otros materiales lo que supone una desventaja.

35

40

La patente US n.º 3.653.452 se refiere a un procedimiento para reducir la erosión y la corrosión de superficies metálicas durante la perforación por gas. Sin embargo, la patente US n.º 3.653.452 no menciona la utilización de los compuestos que se dan a conocer en la misma como medicamentos y como componentes de cosméticos, en particular para emblanquecer la piel.

45

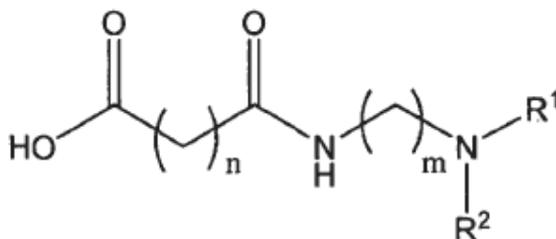
Actualmente se están desarrollando todavía compuestos con grupo(s) ácido carboxílico puesto que su hidrosolubilidad aún no resulta satisfactoria. Teniendo en cuenta la descripción anterior, se necesita con urgencia un nuevo compuesto hidrosoluble con grupo(s) ácido carboxílico.

50

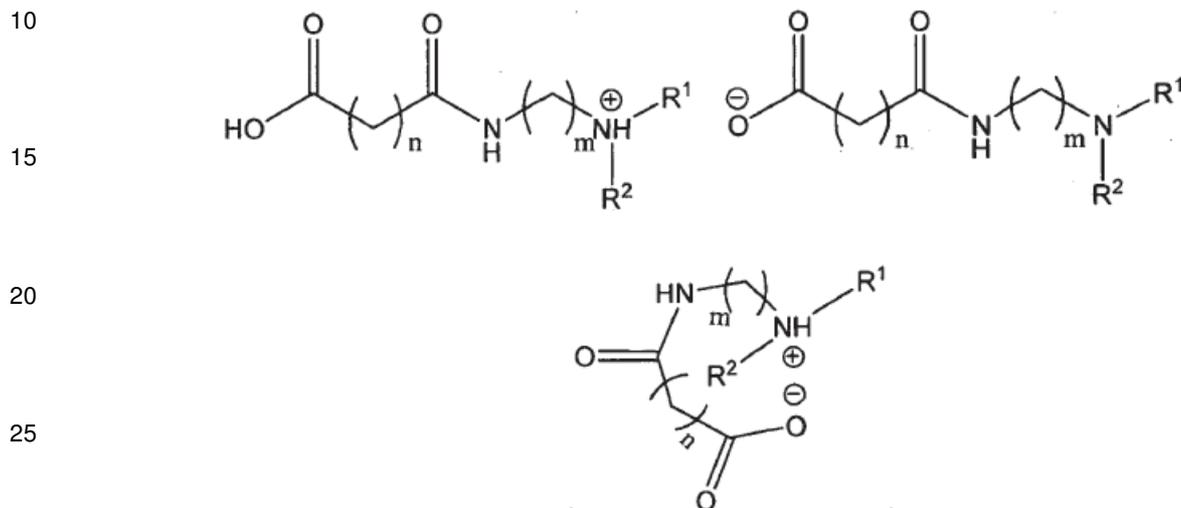
## SUMARIO DE LA INVENCION

Desde el punto de vista de los antecedentes anteriores, para satisfacer las necesidades industriales la presente invención proporciona un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida.

La presente invención da a conocer un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida que es sólido y está destinado a utilizarse como medicamento, así como un cosmético que comprende dicho compuesto. El compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida presenta la fórmula general siguiente:



en la que n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> comprendiendo los grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> lineales y grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ramificados; el grupo ácido carboxílico con una carga negativa parcial (δ-) atrae el grupo amino terciario para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua, y la atracción mutua entre el grupo ácido carboxílico y el grupo amida se representa a continuación:



30 Por lo tanto, el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida según la presente invención presenta una buena hidrosolubilidad y, de este modo, se puede utilizar en diversos campos, en comparación con los materiales salinos sólidos convencionales.

35 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

40 La figura 1 representa una prueba de la tirosinasa fúngica (base dopa) para el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida del ácido (I) 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-octanoico, (II) ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamoíl)-octanoico, (III) ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-octanoico, (IV) ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-nonanoico y (V) ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-nonanoico; y

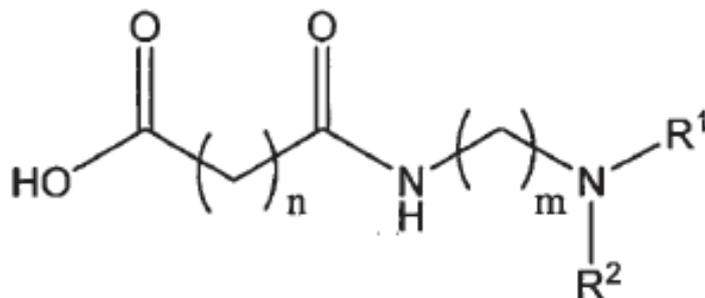
45 La figura 2 representa una prueba de la tirosinasa fúngica (base tirosina) para el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida del ácido (I) 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-octanoico, (II) ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamoíl)-octanoico, (III) ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-octanoico, (IV) ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-nonanoico y (V) ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-nonanoico.

50 **DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS:**

Lo que se investiga en la presente invención es un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida que está destinado a utilizarse como medicamento y un cosmético que comprende dicho compuesto. A continuación se proporcionarán las descripciones detalladas de las etapas y de las composiciones en aras de la comprensión de la presente invención. Algunas formas de realización preferidas de la presente invención se describirán a continuación más detalladamente.

El compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida presenta la fórmula general siguiente:

5



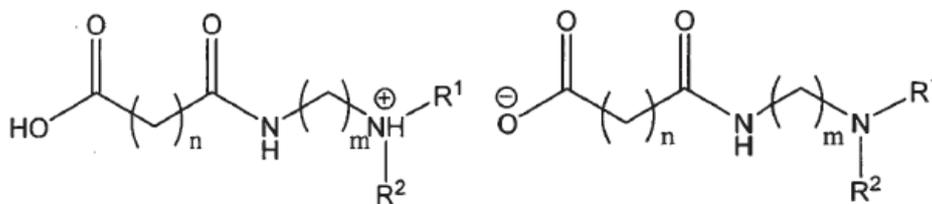
10

15

en la que n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> comprenden grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> lineales y grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ramificados. El grupo alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> lineal mencionado anteriormente comprende un grupo seleccionado de entre los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, and n-hexilo. El grupo alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ramificado mencionado anteriormente comprende un grupo seleccionado de entre los siguientes: isopropilo, isobutilo e isopentilo. El grupo ácido carboxílico con una carga negativa parcial (δ-) atrae el grupo amino terciario para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua. Los dos casos de atracción mutua entre el grupo ácido carboxílico y el grupo amida se representan a continuación:

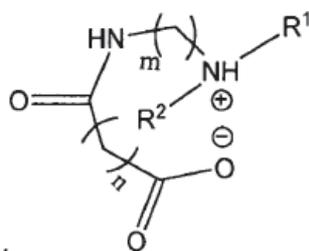
20

25



30

35



40

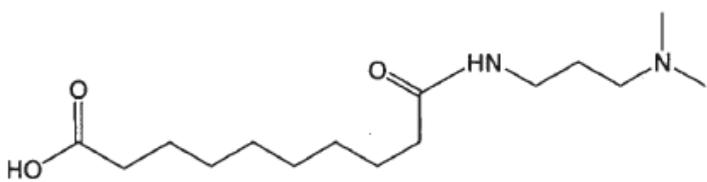
45

En el primer caso, la atracción mutua entre el grupo ácido carboxílico y la cola del grupo amida se produce entre dos compuestos mientras que en el segundo caso se produce en un único compuesto. El compuesto mencionado anteriormente resulta fácil de disolver en agua y se puede utilizar para formar fácilmente una disolución acuosa o una dispersión de aceite y agua (ag./ac. o ac./ag.), tal como una emulsión o dispersión de aceite y agua. En comparación con otros compuestos salinos sólidos convencionales, el compuesto mencionado anteriormente no requiere un procedimiento de disolución previo y se puede utilizar directamente pero seguramente puede someterse a un procedimiento de disolución previo.

50

El compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se puede seleccionar independientemente de entre el grupo que comprende los siguientes compuestos: ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-nonanoico con la estructura siguiente:

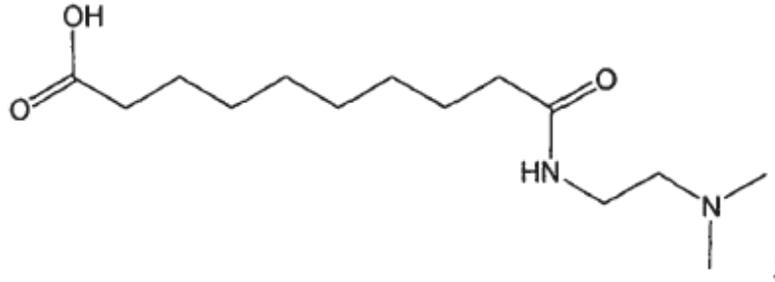
55



60

65

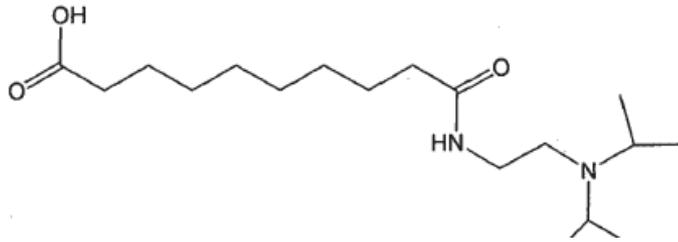
ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamóil)-nonanoico con la estructura siguiente:



5

10

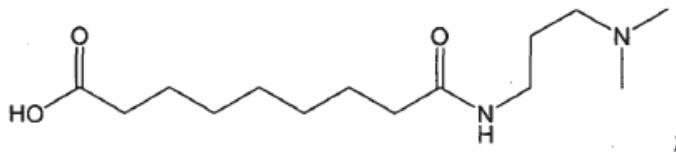
ácido 9-(2-diiisopropilaminoetilcarbamoíl)-nonanoico con la estructura siguiente:



15

20

ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-octanoico con la estructura siguiente:

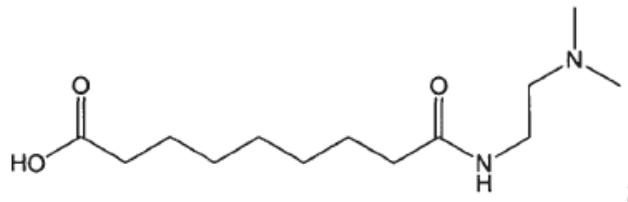


25

30

35

ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-octanoico con la estructura siguiente:



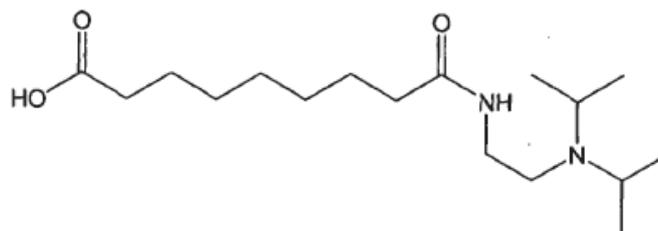
40

45

y

50

ácido 8-(2-diiisopropilaminoetilcarbamoíl)-octanoico con la estructura siguiente:



55

60

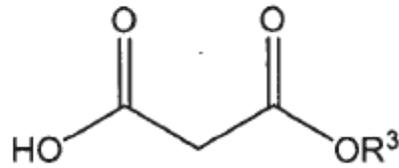
65

El compuesto mencionado anteriormente que presenta un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se utiliza en productos cosméticos tales como, por ejemplo, productos para el cuidado de la piel, productos para blanquear la piel, productos protectores solares, productos de limpieza y se utiliza como fármaco, por ejemplo, en aplicaciones cutáneas.

En una forma de realización de la presente invención, se da a conocer un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida destinado al uso que se reivindica. El compuesto mencionado anteriormente que presenta un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se forma mediante una reacción entre

5

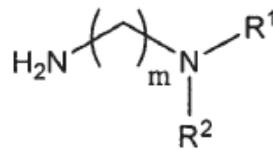
10



y

15

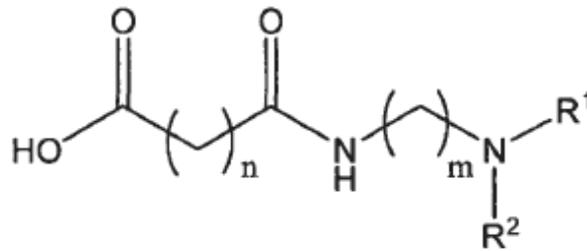
20



y presenta la fórmula general siguiente:

25

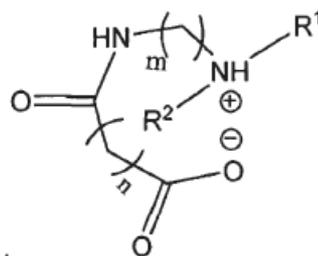
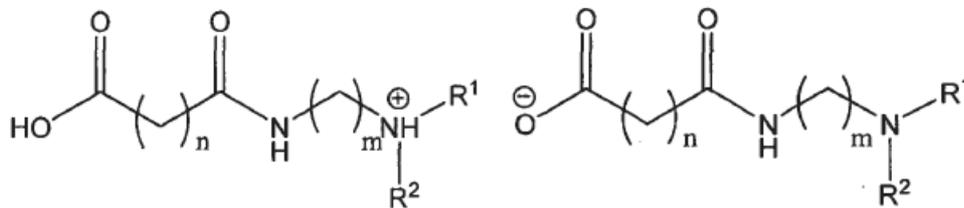
30



35

40

en la que n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> comprenden grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> lineales y grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ramificados. R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>. El grupo ácido carboxílico presenta una carga negativa parcial (δ<sup>-</sup>) y atrae el grupo amino terciario para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua. La atracción mutua entre el grupo ácido carboxílico y el grupo amida se representa a continuación:

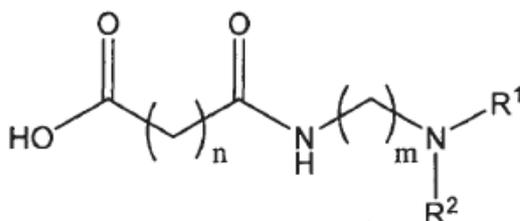


El compuesto mencionado anteriormente resulta fácil de disolver en agua y se puede utilizar únicamente como materia prima simple o mezclar con otras materias primas. El compuesto mencionado anteriormente se puede utilizar para formar fácilmente una disolución acuosa o una dispersión de aceite y agua (ag./ac. o ac./ag.). A diferencia de otras materias primas salinas sólidas, no es necesario disolver el compuesto mencionado anteriormente en disolvente antes de su utilización, es decir, no es necesario un procedimiento de disolución, que es lo que se requiere con una materia prima salina convencional y, de este modo, se simplifica el proceso. Cuando se utilice el compuesto según la presente invención, se puede (1) añadir directamente a la disolución de materias primas o (2) disolver para formar una disolución antes de mezclarse con otras materias primas.

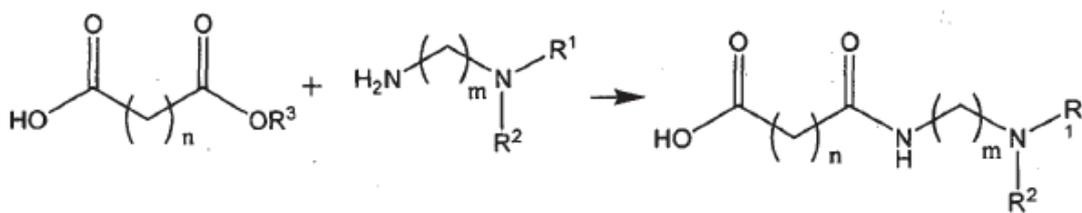
El compuesto mencionado anteriormente que presenta un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se utiliza en productos cosméticos tales como, por ejemplo, productos para el cuidado de la piel, productos para emblanquecer la piel, productos protectores solares y productos de limpieza.

Además, el compuesto mencionado anteriormente que presenta un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se utiliza como fármaco, por ejemplo, en aplicaciones cutáneas.

Tal como se da a conocer en la presente memoria, sin formar parte del objeto reivindicado, se dan a conocer un procedimiento de síntesis de un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida que presenta la fórmula general siguiente:



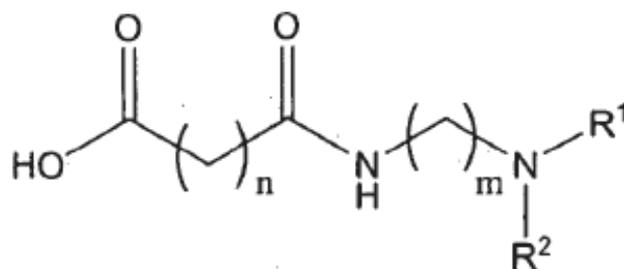
Una reacción de síntesis para formar el compuesto mencionado anteriormente que presenta un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se representa a continuación:



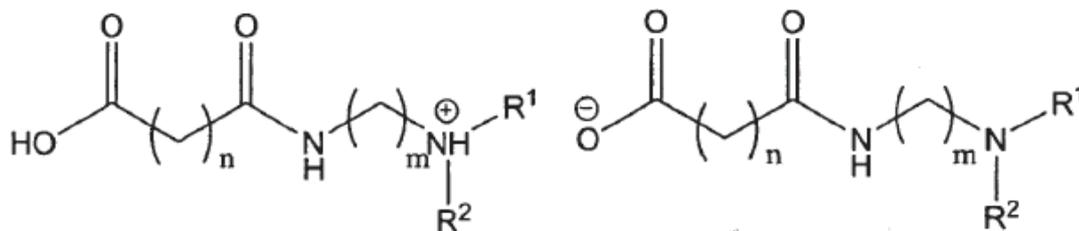
en la que la reacción anterior puede comprender además un procedimiento de mezcla y puede comprender además un procedimiento de calentamiento.

En la reacción anterior n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende los siguientes: grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> comprenden grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> lineales y grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ramificados. R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>. El grupo ácido carboxílico presenta una carga negativa parcial (δ-) y se atraen mutuamente el grupo amino y la cola del grupo amida para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua.

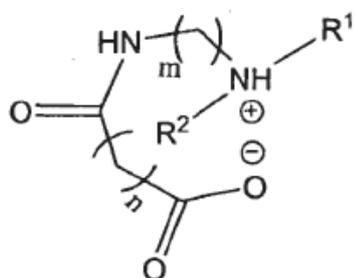
En una forma de realización de la presente invención, se da a conocer un cosmético que comprende compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida. El compuesto mencionado anteriormente que presenta un grupo ácido carboxílico y un grupo amida presenta la fórmula general siguiente:



10 en la que n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> comprenden grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> lineales y grupos alquilo C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ramificados. El grupo ácido carboxílico presenta una carga negativa parcial (δ-) y se atraen mutuamente el grupo amino y la cola del grupo amida para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua. La atracción mutua entre el grupo ácido carboxílico y el grupo amida se representa a continuación:

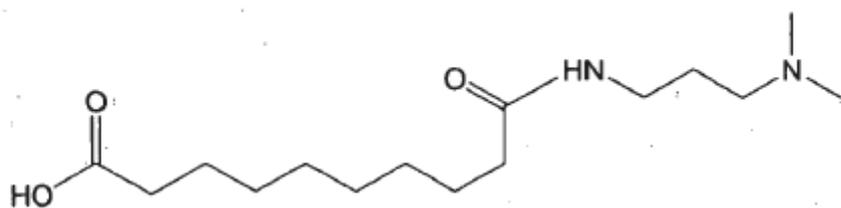


30 y



45 En comparación con el ácido acelaico, el compuesto mencionado anteriormente es hidrosoluble y resulta más fácil de disolver en agua. Se puede utilizar como disolución acuosa o dispersión de aceite y agua (ag./ac. o ac./ag.). En comparación con otras materias primas salinas sólidas convencionales para cosméticos, el compuesto mencionado anteriormente se puede utilizar únicamente como materia prima simple o mezclar con otras materias primas. Cuando se utilice el compuesto según la presente invención, se puede añadir directamente a la mezcla de materias primas líquidas o se puede disolver en disolvente y a continuación mezclar con otras materias primas. Se puede utilizar de cualquier modo para el compuesto mencionado anteriormente.

50 El compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida se puede seleccionar independientemente de entre el grupo que comprende los siguientes compuestos: ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-nonanoico con la estructura siguiente:

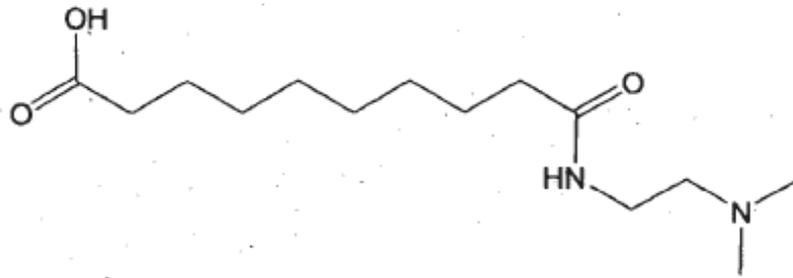


ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamóil)-nonanoico con la estructura siguiente:

5

10

15

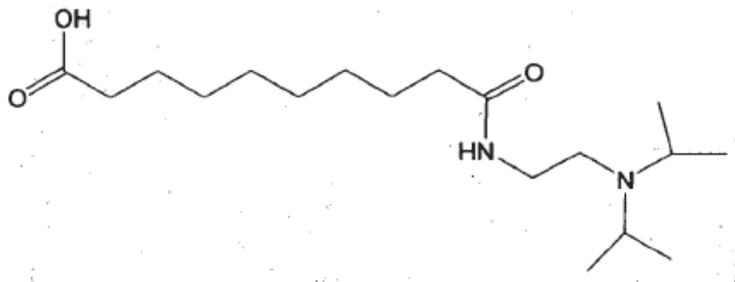


ácido 9-(2-diisopropilaminoetilcarbamóil)-nonanoico con la estructura siguiente:

20

25

30

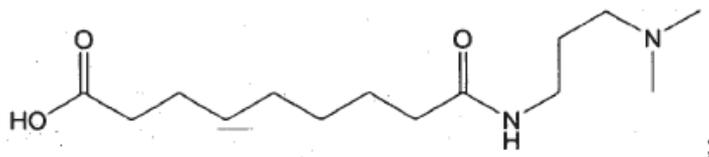


ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-octanoico con la estructura siguiente:

35

40

45



ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamóil)-octanoico con la estructura siguiente:

50

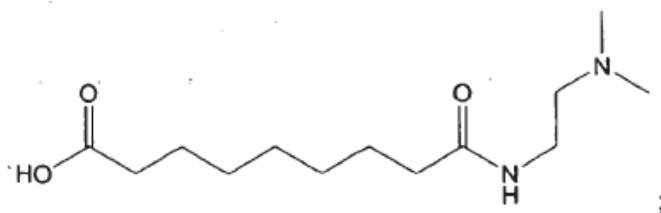
55

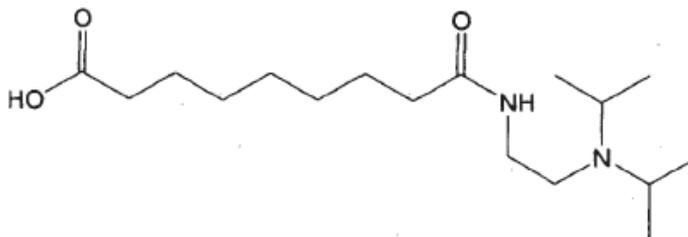
60

y

ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamóil)-octanoico con la estructura siguiente:

65





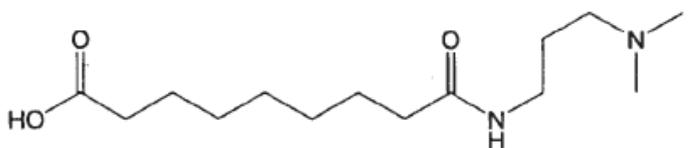
5

**Ejemplo:**

Síntesis del ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-octanoico

15

20



25

Se disolvió ácido acelaico (100 g, 0,532 mol) en metanol (100 ml) y a continuación se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en un recipiente de reacción. Se hizo reaccionar a temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras la reacción, se retiró el metanol por evaporación. Se extrajo una mezcla bruta con acetato de etilo/ $\text{H}_2\text{O}$  y a continuación se evaporó para obtener acelato de dimetilo. Se disolvió acelato de dimetilo (100 g, 0,462 mol) en metanol (100 ml) y a continuación se vertió  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (58,5 g, 0,185 mol) en un recipiente. Se hizo reaccionar la mezcla a 45 °C durante la noche. Tras la reacción, se lavó la sal de Ba con metanol y a continuación se acidificó con HCl para obtener acelato de monometilo.

30

35

A continuación, se disolvieron acelato de monometilo (10 g, 0,0495 mol) y N-hidroxisuccinimida (6,26 g, 0,0544 mol) en THF. Se vertió una disolución de dicitlohexilcarbodiimida (12,24 g, 0,0592 mol) y THF en un recipiente de reacción. Se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche y se eliminó la DCU por filtración. Se añadió dimetilaminopropilamina (5,5 g, 0,0544 mol) y se hizo reaccionar durante la noche. Se retiró el disolvente y se extrajo con acetato de etilo/ $\text{H}_2\text{O}$ . Tras la evaporación se obtuvo un éster metílico del ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-octanoico. Se disolvió el éster metílico del ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-octanoico en metanol y se añadió NaOH/metanol (1 N, 50 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura

40

ambiente durante 3~6 horas y se concentró al vacío. Se acidificó el residuo con HCl/acetato de etilo (1 N, 55 ml). Se

purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de acetato de etilo / metanol para obtener [clorhidrato del ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-octanoico].

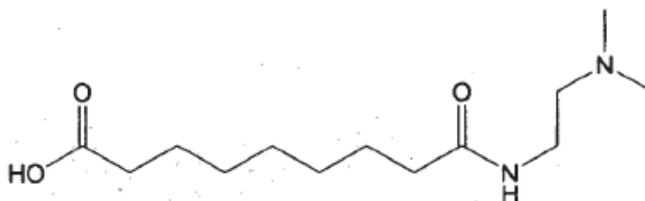
45

Análisis de identificación:

Los datos básicos sobre el ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamóil)-octanoico (I) se representan a continuación:

50

55



Mediante espectrometría de masas ESI se obtuvo un peso molecular de 258. NMR 1H: 1,33, b, 6H, 1,58~1,61, b,

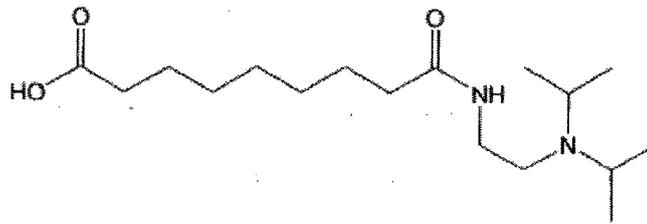
4H, 2,14~2,20, m, 4H, 2,62~2,65, t, 2H, 3,30~3,38, t, 2H, 4,94~4,95, b, 1H.

Los datos básicos sobre el ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamóil)-octanoico (II) se representan a continuación:

5

10

15



Mediante espectrometría de masas ESI se obtuvo un peso molecular de 314. NMR 1H: 1,32, 1,33, 1,35, 3s, 12H,

1,40~1,41, m, 6H, 1,60~1,61, b, 4H, 2,24~2,27, m, 4H, 3,20~3,26, m, 2H, 3,54~3,57, t, 2H, 3,78~3,80, m, 2H, 4,88,

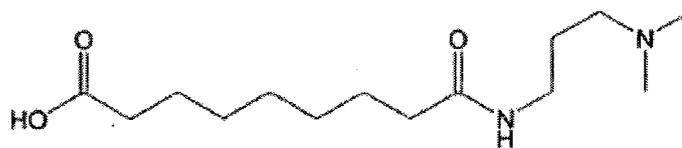
b, 1H.

20

Los datos básicos sobre el ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamóil)-octanoico (III) se representan a continuación:

25

30



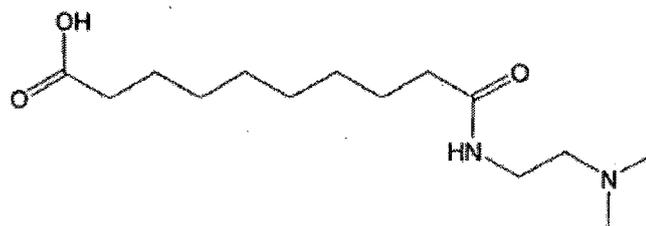
Mediante espectrometría de masas ESI se obtuvo un peso molecular de 272. NMR 1H:1,33, b, 6H, 1,57~1,63, m,

4H, 1,84~1,90, m, 2H, 2,14~2,21, m, 4H, 2,68, s, 6H, 2,90~2,93, s, t, 2H, 3,23~3,25, t, 2H, 5,15, s, 1H.

Los datos básicos sobre el ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamóil)-nonanoico (IV) se representan a continuación:

40

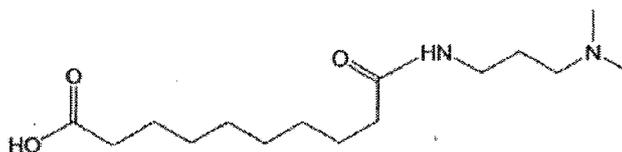
45



Mediante espectrometría de masas ESI se obtuvo un peso molecular de 272. NMR: 1,3-1,4,s, 8H; 1,49-1,62,m, 4H; 2,0-2,24,m, 4H; 2,8,s, 6H; 3,1,t,2H; 3,5,m, 2H; 4,8,s, 1H.

5 Los datos básicos sobre el ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoil)-nonanoico (V) se representan a continuación:

10

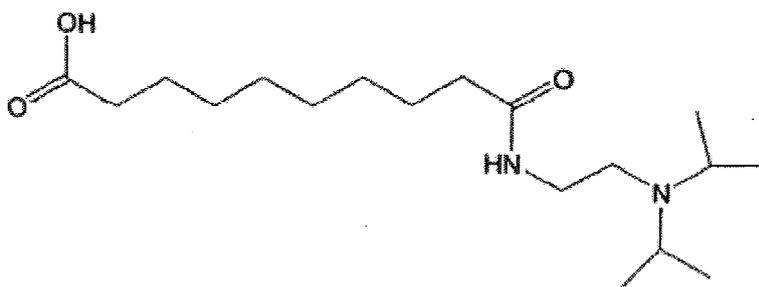


15

NMR: 1,2,s, 8H; 1,46-1,50,m, 4H; 1,7,m, 2H; 2,0,t, 2H; 2,1,t, 2H; 2,6,s, 6H; 2,8,t, 2H; 3,0,m, 2H; 7,9,s, 1H; 11,4,s, 1H.

Los datos básicos sobre el ácido 9-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-nonanoico (VI) se representan a continuación:

20



25

30

Mediante espectrometría de masas ESI se obtuvo un peso molecular de 328.

35 Prueba de inhibición de la tirosinasa fúngica (base dopa):

Preparación: Se disolvió L-dopa (L-3,4-dihroxifenilalanina; 1 mg/ml) en una disolución amortiguadora a un pH de 6,5. Se disolvieron las muestras en agua y se prepararon a una concentración del 2 %.

40 Procedimiento: Se añadieron 900 µl de disolución de L-dopa en 100 µl de la disolución de la muestra (o disolución para el ensayo en blanco) y se procedió a la medición mediante termoespectrometría a 475 nm ( $A_{so}$  o  $A_{b0}$ ). Se añadieron 15 µl de la disolución amortiguadora de tirosina fúngica a la mezcla. Tras reaccionar durante 3 min, se procedió a la medición de la mezcla mediante termoespectrometría ( $A_{s3}$  o  $A_{b3}$ ) (figura 1). Cálculo:

45

$$(A_{b3} - A_{b0}) - (A_{s3} - A_{s0})$$

Inhibición % = 100 x

50

$$\frac{(A_{b3} - A_{b0}) - (A_{s3} - A_{s0})}{(A_{b3} - A_{b0})}$$

55

Tabla 1 Prueba de inhibición de la tirosinasa fúngica (base dopa)

Muestra	Inhibición de la tirosinasa fúngica
(I) ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-octanoico	74,3 %.
(II) ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-octanoico	45,7 %.
(III) ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoil)-octanoico	56,3 %.
(IV) ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-nonanoico	50,6 %.
(V) ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoil)-nonanoico	60,0 %.

65

5

Prueba de inhibición de la tirosinasa fúngica (base tirosina):

10 Preparación: Se disolvió tirosina (5 mg/ml) en una disolución amortiguadora a un pH de 6,5. Se disolvieron las muestras en agua y se prepararon a una concentración del 2 %.

15 Procedimiento: Se añadieron 900 µl de disolución de tirosina en 100 µl de la disolución de la muestra (o disolución para el ensayo en blanco) y se procedió a la medición mediante termoespectrometría a 492 nm ( $A_{s0}$  o  $A_{b0}$ ). Se añadieron 40 µl de la disolución amortiguadora de tirosina fúngica a la mezcla. Tras reaccionar durante 60 minutos, se procedió a la medición de la mezcla mediante termoespectrometría ( $A_{s60}$  o  $A_{b60}$ ) (figura 2). Cálculo:

20 Inhibición % = 100 × 
$$\frac{(A_{b60} - A_{b0}) - (A_{s60} - A_{s0})}{(A_{b60} - A_{b0})}$$

25

Tabla 2 Prueba de inhibición de la tirosinasa fúngica (base tirosina)

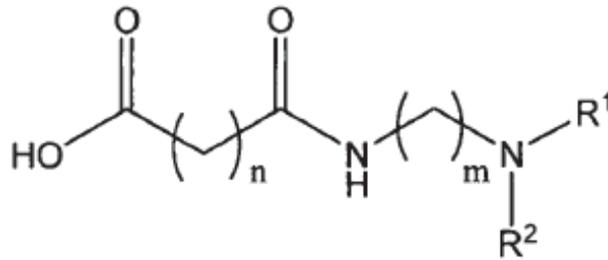
Muestra	Inhibición de la tirosinasa fúngica
(I) ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-octanoico	82,9 %.
(II) ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamoíl)-octanoico	77,2 %.
(III) ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-octanoico	78,4%
(IV) ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)-nonanoico	84,1%
(V) ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-nonanoico	99,3%

Tabla 3 Hidrosolubilidad

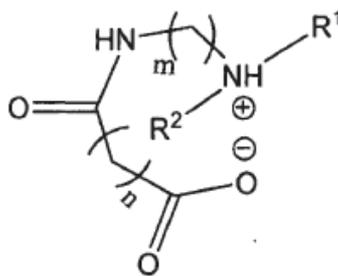
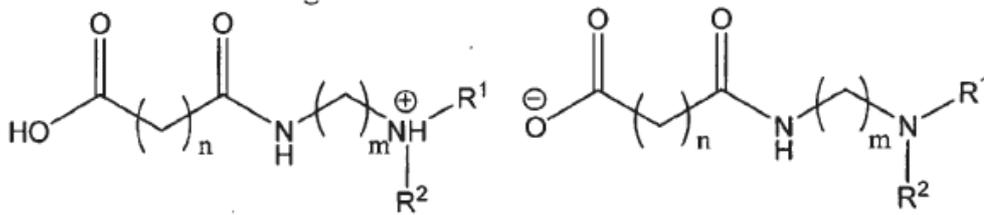
Muestra	Hidrosolubilidad
Ácido acelaico	< 0,5 %
Ácido sebácico	< 0,1 %
(II) ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamoíl)-octanoico	22 %
(III) ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-octanoico	33 %
Ácido sebácico	17 %
(V) ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)-nonanoico	29 %

REIVINDICACIONES

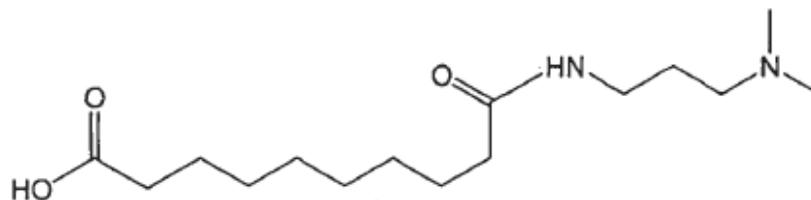
1. Compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida destinado a utilizarse como medicamento que presenta la fórmula general siguiente:



en la que n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, comprendiendo los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales y grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificados. el grupo ácido carboxílico con una carga negativa parcial (δ-) atrae el grupo amino terciario para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua; y la atracción mutua entre el grupo ácido carboxílico y el grupo amida se representa a continuación:

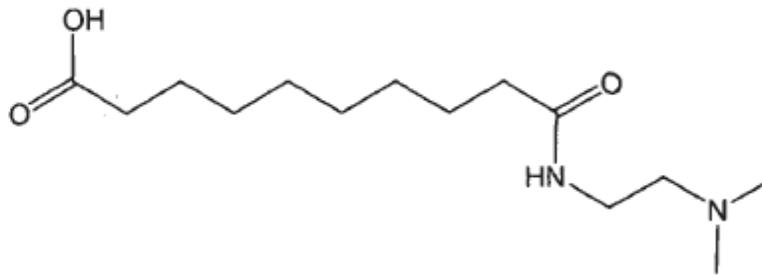


2. Compuesto para utilizar según la reivindicación 1, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)nonanoico y presenta la estructura siguiente:



3. Compuesto para utilizar según la reivindicación 1, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)nonanoico y presenta la estructura siguiente:

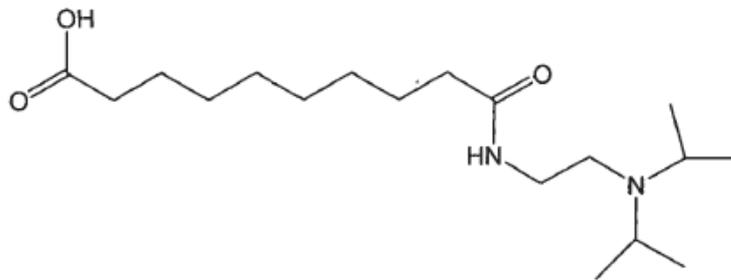
5



10

4. Compuesto para utilizar según la reivindicación 1, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 9-(2-disopropilaminoetilcarbamoil)nonanoico y presenta la estructura siguiente:

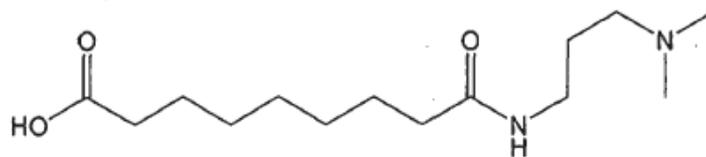
20



25

5. Compuesto para utilizar según la reivindicación 1, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoil)octanoico y presenta la estructura siguiente:

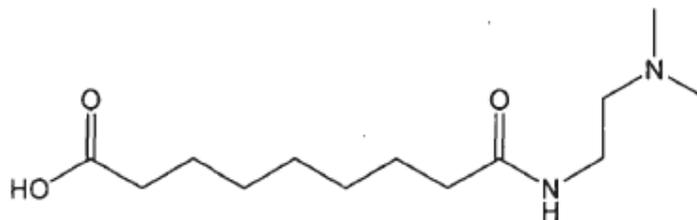
35



40

6. Compuesto para utilizar según la reivindicación 1, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)octanoico y presenta la estructura siguiente:

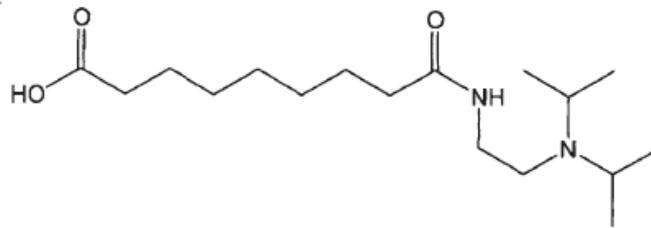
50



55

7. Compuesto para utilizar según la reivindicación 1, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 8-(2-disopropilaminoetilcarbamoil)octanoico y presenta la estructura siguiente:

65

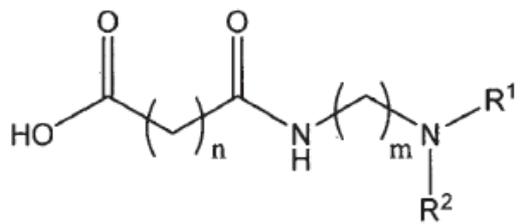


5

10

8. Cosmético que comprende un compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida que presenta la fórmula general siguiente:

15



20

25

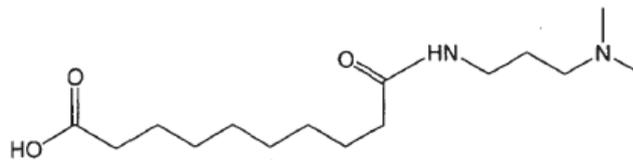
en la que n y m son números enteros, n está comprendido entre 6 y 10, m está comprendido entre 2 y 4; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30

el grupo ácido carboxílico con una carga negativa parcial (δ-) atrae el grupo amino terciario para formar una estructura de sal de amonio cuaternario de tal modo que el compuesto se disuelve con facilidad en agua.

9. Cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 9-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)nonanoico y presenta la estructura siguiente:

35

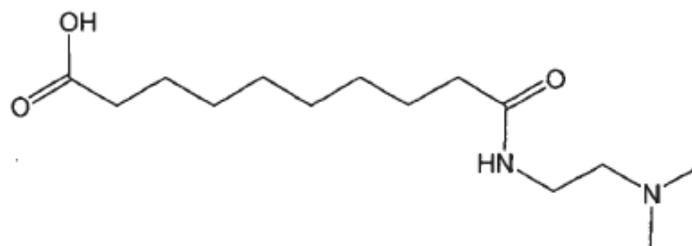


40

45

10. Cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 9-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)nonanoico y presenta la estructura siguiente:

50

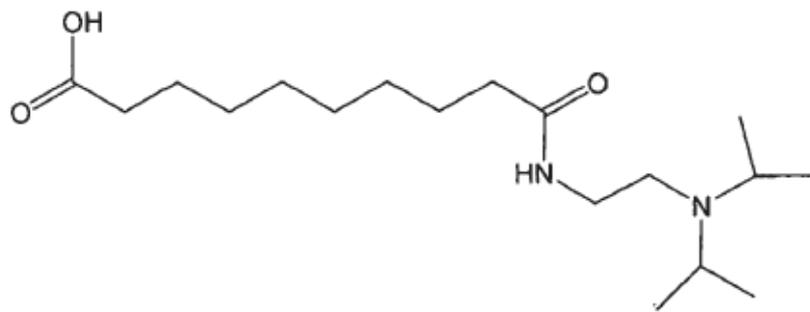


55

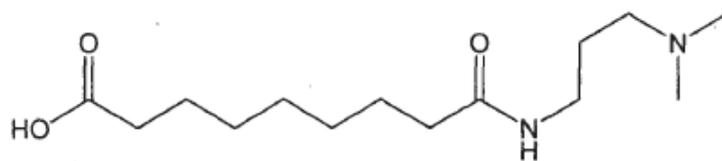
60

11. Cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 9-(2-diisopropilaminoetilcarbamoíl)nonanoico y presenta la estructura siguiente:

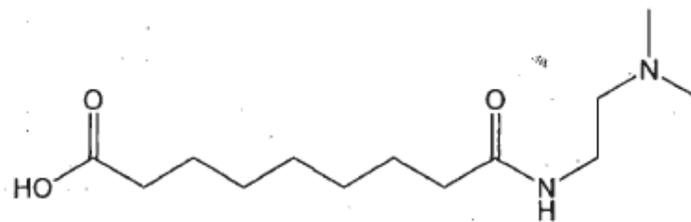
65



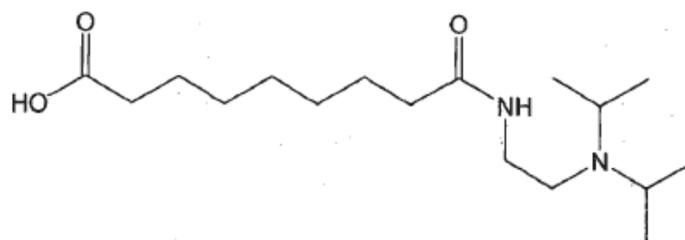
12. Cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 8-(3-dimetilaminopropilcarbamoíl)octanoico y presenta la estructura siguiente:



13. Cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 8-(2-dimetilaminoetilcarbamoíl)octanoico y presenta la estructura siguiente:



14. Cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto con un grupo ácido carboxílico y un grupo amida es ácido 8-(2-diisopropilaminoetilcarbamoíl)octanoico y presenta la estructura siguiente:



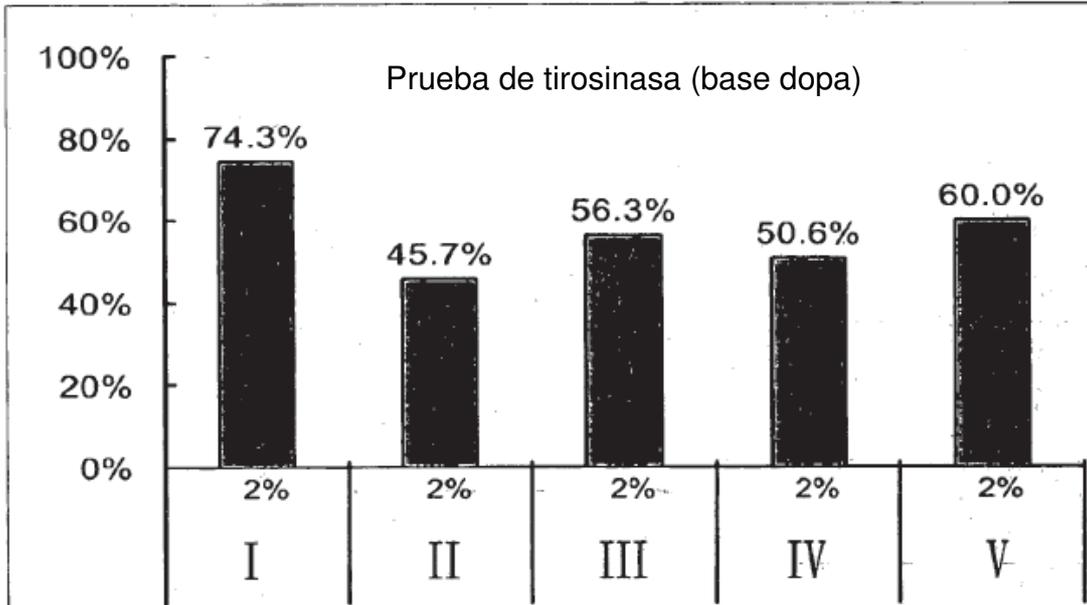


FIG.1

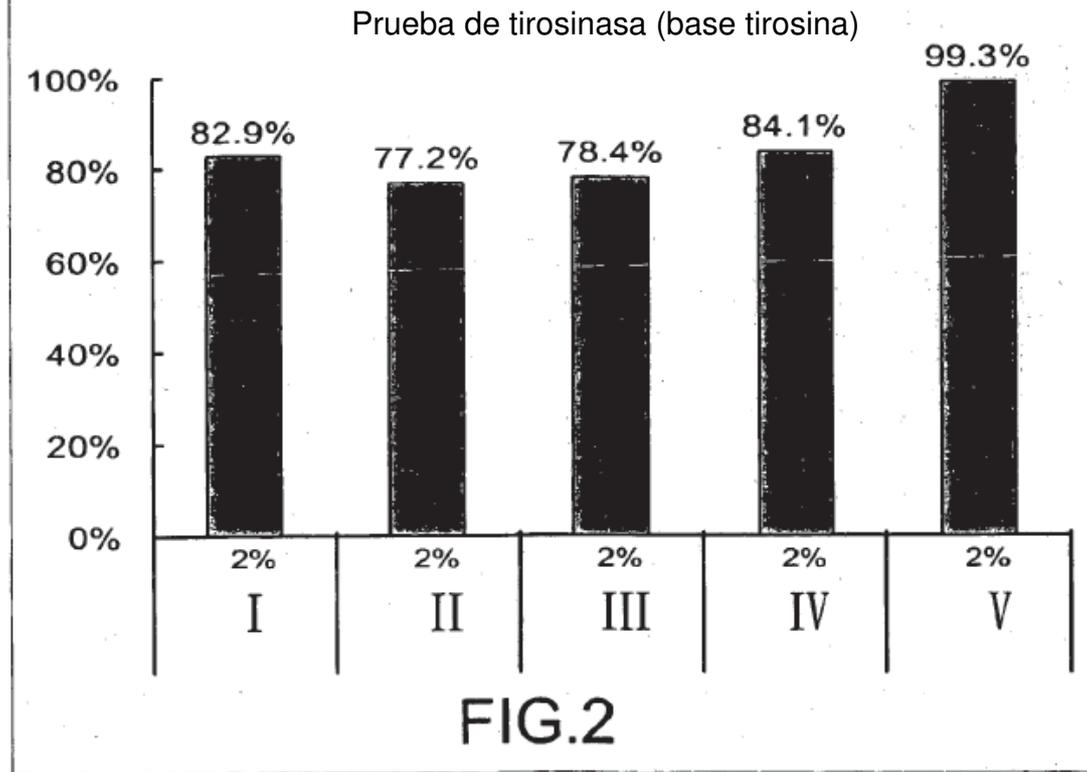


FIG.2