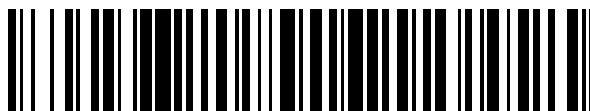


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 176**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009 E 09707325 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2250998**

54 Título: **Agente para blanqueamiento y preparación cutánea externa**

30 Prioridad:

08.02.2008 JP 2008029106

01.08.2008 JP 2008199606

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

09.09.2016

73 Titular/es:

SHISEIDO COMPANY, LTD. (100.0%)

5-5 Ginza 7-chome Chuo-ku

Tokyo 104-8010, JP

72 Inventor/es:

HANYU, NAOTO;

SAITO, TOMOKO;

SHIBATA, TAKAKO;

SATO, KIYOSHI y

OGINO, KIMIHIRO

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 582 176 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

Agente para blanqueamiento y preparación cutánea externa

5 ÁMBITO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una utilización de un compuesto como un agente de blanqueamiento y una preparación cutánea externa, y en particular, a un ingrediente activo de la misma.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las pigmentaciones de la piel tales como manchas y pecas pigmentadas son el resultado de la hiper-pigmentación de melanina en la epidermis. La hiper-pigmentación es causada por la aceleración de la producción de melanina en los melanocitos epidérmicos desencadenada por anomalía hormonal o estimulación por UV.

15 **[0003]** Ha sido mezclado un agente de blanqueamiento con una preparación cutánea externa con el objetivo de prevenir y mejorar tal anómala pigmentación de melanina. En la actualidad, como ingredientes que se mezclan en una preparación externa para la piel como agente de blanqueamiento, existen derivados de vitamina C, ácido kójico, arbutina (4-hidroxifenil-β-D-glucopiranosido), rucinol (4-n-butiresorcinol), ácido elágico, etc., que se sabe tienen una acción inhibitoria sobre la producción de melanina.

20 **[0004]** Sin embargo, aún no se ha obtenido un agente de blanqueamiento completamente satisfactorio en términos del efecto, la seguridad, y similares, y por lo tanto se demanda el desarrollo de un nuevo agente de blanqueamiento. El documento WO 2006/133876 A1, describe la utilización de derivados de pirimidina para utilizar en composiciones cosméticas. El documento US 2006/034786 A1, describe una composición cosmética que comprende 4-

25 **[0005]** Por otra parte, la bibliografía de patente 1 describe un compuesto de pirazol pirimidina que tienen una acción reguladora en un canal de potasio.

[0006] También, las bibliografías de patente 2 a 4 describen un compuesto de pirazol pirimidina que tiene una actividad de control de plagas del añublo del arroz, del tizón foliar del arroz y del sésamo, del mildiu pulverulento del pepino, y similares.

30 **[0007]** Además, la bibliografía de patente 5 describe un compuesto de pirazol-pirimidina útil como analgésico.

[0008] Sin embargo, esta bibliografía es totalmente silente respecto de una acción inhibitoria sobre la producción de melanina y un efecto de blanqueamiento.

[0009]

Bibliografía de patente 1: WO2006 / 100212

35 Bibliografía de patente 2: Publicación de patente japonesa sin examinar nº S54-117029

Bibliografía de patente 3: Publicación de patente japonesa sin examinar nº. S54-147921

Bibliografía de patente 4: Publicación de patente japonesa sin examinar nº S62-404

Bibliografía de patente 5: Publicación de patente japonesa examinada nº S42-19593

40 REVELACION DE LA INVENCION

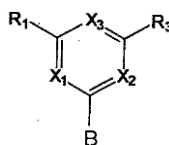
PROBLEMA A RESOLVER MEDIANTE LA INVENCION

45 **[0010]** La presente invención se ha realizado en vista del problema antes mencionado de la técnica convencional. Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina así como de ser útil como un agente de blanqueamiento, y una preparación cutánea externa que contenga el compuesto.

50 MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

[0011] Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación exhaustiva para resolver el problema antes mencionado. Como resultado de ello, se ha encontrado un compuesto específico que tiene una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina y que también tiene extremadamente baja citotoxicidad, completando así la presente invención.

55 **[0012]** Es decir, el compuesto utilizado como un agente de blanqueamiento de acuerdo con la presente invención es un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



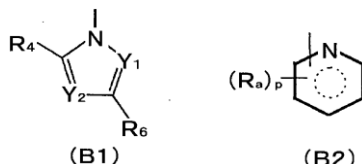
(1)

60 en la que

X_1 , X_2 , y X_3 , son cada uno, independientemente entre sí, CR_2 o N;

R_1 , R_2 , y R_3 , son cada uno, independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SH, OH, o NR_bR_c , donde R_b y R_c son cada uno, independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , o hidroxi-alquilo C_{1-6} , o NR_bR_c forman un heterociclo de 5 o 6 elementos saturado o insaturado;

5 **[0013]** B es un grupo representado por la fórmula (B1) o (B2), en la que cuando $X_1 = X_2 = X_3 = CR_2$, B es el grupo representado por la fórmula (B1):



en la que

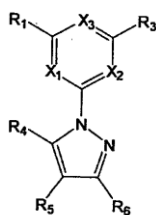
10 uno de Y_1 e Y_2 , es N, y siendo el otro CR_5 ;

R_4 , R_5 , y R_6 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} , OH, amino, -NH-A, -NHCOA, o -NHCOCH₂-A, en donde A es alquilo C_{1-6} , fenilo, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 elementos, donde R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , unidos forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros condensado con el heterociclo al que están unidos R_4 , R_5 y R_6 ;

15 el grupo (B2) es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros; R_a es alquilo C_{1-6} ; y p es un número entero comprendido entre 0 y 2, y si p es 2, R_a puede ser idéntico o diferente; con la condición de que, al menos uno, de R_1 , R_3 , R_4 , y R_6 , sea un grupo distinto de alquilo C_{1-3} en caso que $X_1 = X_2 = Y_1 = N$ y $X_3 = CR_2$.

20 **[0014]** La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1).

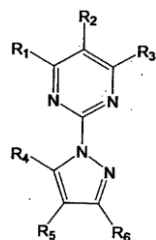
[0015] La presente invención también proporciona como el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento un compuesto heterocíclico representado por la formula (1-1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1-1)

25 en la que X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , están definidos por la fórmula (1).

[0016] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento, en el que ingrediente activo es un compuesto heterocíclico representado por la formula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1-1a)

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 están definidos por la formula (1).

[0017] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que $X_1 = X_2 = X_3 = N$ en la formula (1).

35 **[0018]** La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que $X_1 = X_2 = X_3 = CR_2$ en la formula (1).

[0019] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1), $X_1 = X_2 = N$, $X_3 = CR_2$ e Y_2 .

[0020] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1) y R_1 y R_3 , son cada uno de manera independiente entre sí, H o alquilo C_{1-6} .

40 **[0021]** La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1) y al menos uno de R_1 y R_3 es NR_bR_c .

[0022] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1) y al menos uno de X₁, X₂ y X₃ es CR₂ y R₂ es H o alquilo c₁₋₆.

[0023] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1) y R₅ y R₆ son cada uno de manera independiente entre sí H o alquilo c₁₋₆.

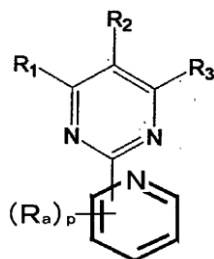
5 [0024] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1) y R₄ es H, alquilo c₁₋₆, alcoxi c₁₋₆, aciloxi c₁₋₆, OH o amino.

[0025] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B1) y R₄ es -NH-A, -NHCO-A, o -NHCOCH₂-A, o R₄ y R₅ forman juntos el anillo hidrocarbonado con 5 o 6 miembros condensado con el heterociclo al que están unidos R₄ y R₅.

10 [0026] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que al menos uno de X₁, X₂ y X₃ es N, y B es el grupo (B2)

[0027] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B2), X₁ = X₂ = N, y X₃ = CR₂.

15 [0028] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento, en el que ingrediente activo es un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1-2) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1-2)

20

en la que R₁, R₂, R₃ y R_a y p se definen como en la fórmula (1).

[0029] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que p es 0 en la fórmula (1-2).

25 [0030] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que B es el grupo (B2) y R₁, R₂, y R₃, son cada uno independientemente entre sí H, alquilo c₁₋₆, alcoxi c₁₋₆, o NR_bR_c.

[0031] La presente invención también proporciona el compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento en el que el ingrediente activo inhibe la producción de melanina.

30 [0032] La presente invención también proporciona una preparación cutánea externa y un cosmético que comprende al menos uno de los antes mencionados compuestos heterocíclicos o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

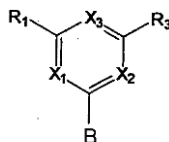
EFFECTO DE LA INVENCION

35 [0033] El compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento de la presente invención tiene una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina y también tiene muy baja citotoxicidad; por tanto, se puede mezclar adecuadamente con una preparación cutánea externa como un agente de blanqueamiento.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

40

[0034] El compuesto a utilizar como agente de blanqueamiento de la presente invención se representa por la siguiente fórmula (1)



(1)

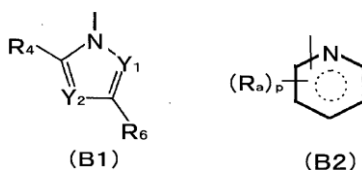
45 [0035] En la fórmula (1), X₁, X₂, y X₃, son cada uno independientemente entre sí, CR₂ o N. De acuerdo con ello, el anillo con 6 miembros insaturado que contiene X₁, X₂, y X₃ es un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, o un anillo de triazina. Entre ellos, los ejemplos preferidos incluyen un anillo de benceno o un anillo insaturado de 6 miembros en el que X₁ = X₂ = N, y los ejemplos más preferidos incluyen un anillo de pirimidina.

[0036] R_1 , R_2 , y R_3 , son cada uno independientemente entre sí H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SH, OH, o un grupo representado por NR_bR_c . Cuando está presente una pluralidad de R_2 , este R_2 puede ser el mismo o diferente.

[0037] R_b y R_c son cada uno independientemente entre sí H, alquilo C_{1-6} , o hidroxi-alquilo C_{1-6} . De manera alternativa, R_b y R_c de NR_bR_c , pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R_b y R_c .

[0038] Ejemplos del heterociclo saturado o insaturado con 5 o 6 miembros formado por NR_bR_c , incluyen un heterociclo que contiene uno a cuatro heteroátomos (un N, O, o un átomo de S) como elementos constitutivos de anillo, tales como pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, triazol, tetrazol, tiazolidina, piperidina, piperazina, oxazina, y morfolina. Entre ellos, los ejemplos preferidos incluyen morfolina y pirazol. Además, el heterociclo formado por NR_bR_c , puede tener de uno a tres grupos alquilo C_{1-6} como sustituyentes en cualquier posición posible.

[0039] Cuando, al menos, uno de X_1 , X_2 , y X_3 es N, B es un grupo representado por la siguiente fórmula (B1) o (B2); sin embargo, cuando $X_1 = X_2 = X_3 = CR_2$ (anillo de benceno), B es el grupo representado por la fórmula (B1):



[0040] En el grupo (B1), uno de Y_1 y Y_2 es N, y el otro es CR_5 . En consecuencia, el grupo (B1) es un grupo pirazol-1-il (en caso que $Y_1 = N$) o un grupo imidazol-1-il (en caso que $Y_2 = N$).

[0041] R_4 , R_5 y R_6 , pueden ser seleccionados cada uno independientemente entre sí de H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} , OH, amino, -NH-A, -NHCO-A, o -NHCOCH₂-A (Siendo A alquilo C_{1-6} , fenilo, o un grupo heterocíclico con 5 o 6 miembros). Entre ellos, R_5 y R_6 , son cada uno preferiblemente H o alquilo C_{1-6} . Como alternativa, R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , juntos forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros condensado con el heterociclo al que están unidos R_4 , R_5 , y R_6 .

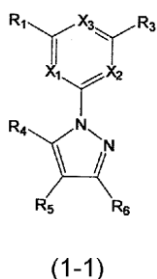
[0042] Sin embargo, en la presente invención, al menos uno de R_1 , R_3 , R_4 , y R_6 es un grupo distinto de alquilo C_{1-3} , cuando $X_1 = X_2 = Y_1 = N$ y $X_3 = CR_2$.

[0043] El anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros de A puede ser un grupo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de uno a cuatro heteroátomos (un átomo de N, O, o S). Ejemplos de los mismos incluyen furano, tetrahydrofurano, dioxofuran, tiofeno, tetrahydrotiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, triazol, tetrazol, isoxazol, oxazol, oxazolina, oxadiazol, isotiazol, tiazol, tiazolina, tiazolidina, pirano, tetrahydropirano, dioxano, dioxina, tiano, oxatiano, ditiano, piridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, oxazina, morfolina, y tiazina. Los ejemplos preferidos del heterociclo de A incluyen tiofeno y piperazina.

[0044] Es de notar que el fenilo y el grupo heterocíclico de A pueden tener de uno a tres sustituyentes en cualquier posición posible. Ejemplos de un sustituyente tal incluyen, además de alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno (Br, Cl, o I), y alcóxicarbonilo C_{1-6} , alquilendioxi C_{1-2} tal como metilendioxi (-OCH₂O-) y etilendioxi (-OCH₂CH₂O-).

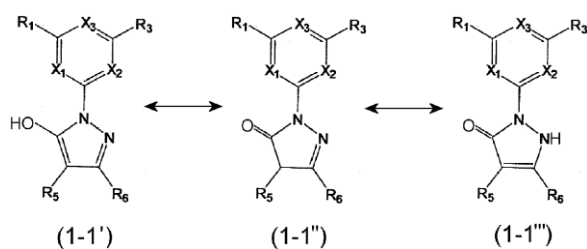
[0045] Además, el anillo hidrocarbonado con 5 ó 6 miembros formado por R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , que se condensa con el heterociclo al que están unidos R_4 , R_5 , y R_6 , puede tener uno o dos sustituyentes en cualquier posición posible. Ejemplos de un sustituyente tal como un grupo bencilideno que puede estar sustituido por uno o dos halógenos.

[0046] Entre los compuestos representados por la fórmula (1), un ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B1), es un compuesto de pirazol representado por la siguiente fórmula (1-1):

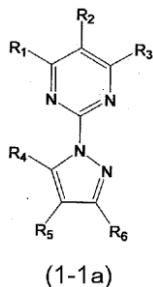


[0047] En la fórmula (1-1), X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son tal como se definen en la fórmula (1).

[0048] Es de notar que los compuestos de la fórmula (1-1) en los que $R_4 = OH$, pueden ser tautómeros, como se muestra a continuación. En la presente invención, tales tautómeros están también incluidos en los compuestos de la fórmula (1-1).



[0049] Un ejemplo preferido del compuesto representado por la fórmula (1-1) es un compuesto de pirazol representado por la siguiente fórmula (1-1a):



5

[0050] En la fórmula (1-1a), R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , son como se definen en la fórmula (1).

[0051] Otro ejemplo preferido del compuesto representado por la fórmula (1-1) es un compuesto de pirazol en el que $X_1 = X_2 = X_3 = N$.

10 **[0052]** Otro ejemplo preferido del compuesto representado por la fórmula (1-1) es un compuesto de pirazol en el que $X_1 = X_2 = X_3 = CR_2$.

[0053] Un ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B1), es un compuesto de imidazol, en el que $X_1 = X_2 = N$, $X_3 = CR_2$, e $Y_2 = N$.

15 **[0054]** Otro ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B1), es un compuesto en el que R_1 y R_3 son cada uno independientemente entre sí, H o alquilo c_{1-6} .

[0055] Otro ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B1), es un compuesto en el que, al menos uno de R_1 y R_3 es NR_bR_c .

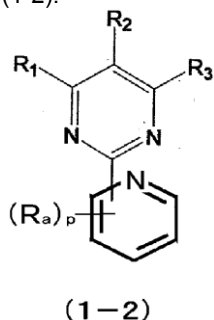
[0056] Otro ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B1), es un compuesto en el que, al menos uno de X_1 , X_2 , y X_3 es CR_2 , y R_2 es H o alquilo c_{1-6} .

20 **[0057]** Cuando, al menos, uno de X_1 , X_2 , y X_3 en la fórmula (1) es N, B puede ser el grupo (B2). El grupo (B2) es un grupo heterocíclico de 6 miembros saturado o insaturado, y por lo tanto, el anillo heterocíclico es piperidina o piridina.

[0058] R_a es alquilo c_{1-6} .

[0059] p es un número entero entre 0 y 2, y cuando p es 2, R_a puede ser el mismo o diferente.

25 **[0060]** Entre los compuestos representados por la fórmula (1), un ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B2), es un compuesto en el que $X_1 = X_2 = N$ y $X_3 = CR_2$. Un ejemplo preferido del mismo es un compuesto de pirimidina representado por la siguiente fórmula (1-2):



30 **[0061]** En la fórmula (1-2), R_1 , R_2 , R_3 , R_a , y p son como se definen en la fórmula (1).

[0062] Un ejemplo preferido del compuesto representado por la fórmula (1-2) es un compuesto en el que p es cero.

[0063] Además, un ejemplo preferido del compuesto en el que B = el grupo (B2), es un compuesto en el que R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno independientemente entre sí, H, alquilo c_{1-6} , alcoxi c_{1-6} , o NR_bR_c .

[0064] Es de notar que, en la presente invención, cada grupo se define como sigue.

35 **[0065]** El "alquilo c_{1-6} " es un grupo hidrocarburo saturado, lineal, ramificado, o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isoamilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-octilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo. Prefiriéndose alquilo que incluye metilo y etilo.

[0066] El "alcoxi c₁₋₆" es un grupo oxi que tiene un grupo alquilo c₁₋₆.

[0067] El "hidroxi-alquilo c₁₋₆" es alquilo c₁₋₆ que tiene uno o dos grupos hidroxilo en cualquier posición posible.

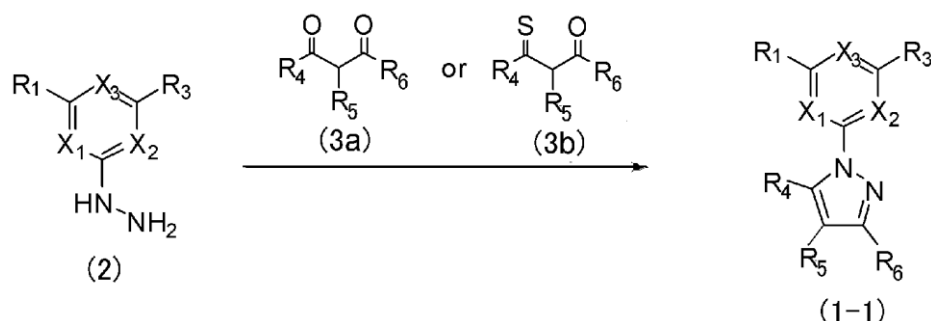
[0068] El "acilo c₂₋₇" representa un grupo carbonilo que tiene alquilo c₁₋₆ o fenilo. Ejemplos del mismo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo acrililo, un grupo butenoilo, y un grupo benzoilo. El acilo preferido incluye un grupo acetilo.

[0069] El compuesto de la fórmula (1) se puede sintetizar por un procedimiento conocido o estar disponible comercialmente. En lo que sigue, se describen ejemplos representativos de síntesis; sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos. Cuando la molécula tenga un grupo funcional que bloquee o pueda bloquear una reacción, un grupo protector adecuado se utiliza preferentemente para permitir que la reacción continúe de manera eficaz. La utilización del grupo protector se puede llevar a cabo de acuerdo con, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts.

[0070] Además, cuando está presente un isómero tal como un isómero de conformación, un isómero geométrico, y un isómero óptico, se puede obtener un isómero puro o un isómero geométrico mediante la selección apropiada de una materia prima y una condición de reacción y de realizar una operación de separación. En la presente invención, también se incluyen un isómero puro del compuesto con la fórmula (1), así como una mezcla de los mismos.

[0071] Entre los compuestos de la fórmula (1), por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (1-1), puede ser obtenido por una reacción que se muestra en el siguiente esquema 1.

Esquema 1:

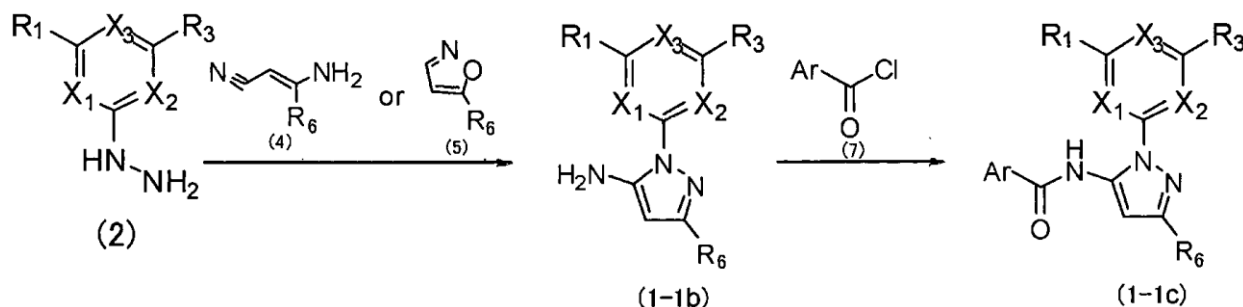


de acuerdo con, por ejemplo, un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar n° S62-404 (Bibliografía de patente 4), Tetrahedron Lett., 45, 4265 (2004), "Gazzetta Chemica Italiana", 93, 100 (1963), o similares.

[0072] En el esquema 1, puede ser llevada a cabo una reacción de un compuesto de hidrazina (2) con un compuesto de 1,3-dicarbonilo (3a) o un compuesto de 1-sulfonil-3-carbonilo (3b), por ejemplo, en un disolvente apropiado tal como metanol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, mientras se calienta según sea necesario. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con, por ejemplo, un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinada N° S62-404 (bibliografía de patente 4), Tetrahedron Lett., 45, 4265 (2004), Gazzetta Chemica Italiana, 93, 100 (1963), o similares.

[0073] Entre los compuestos representados por la fórmula (1-1), un compuesto (1-1b) en el que R₄ es -NH₂ se puede obtener por una reacción con un compuesto (4) o el compuesto (5) como se muestra en el siguiente esquema 2. Además, por reacción del compuesto (1-1b) con un compuesto de acilo halogenado (7), puede ser derivado un compuesto (1-1c) en el que R₄ sea -NHCO-Ar (Ar: arilo). Estas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Chem. Soc., 285 (1941), publicación de patente japonesa sin examinar n° H4-275227, publicación de patente japonesa sin examinar n° 2006-526.015, y similares.

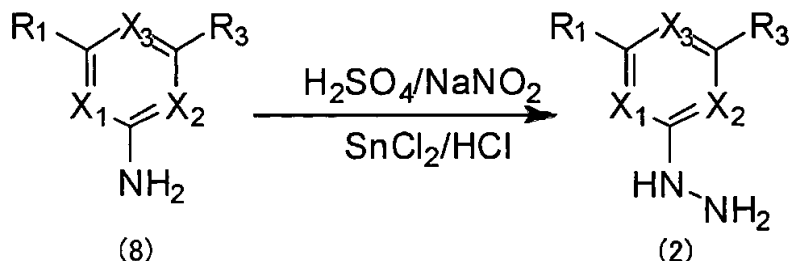
Esquema 2:



[0074] El compuesto de hidrazina (2) a utilizar como material de partida en los esquemas 1 y 2, puede estar comercialmente disponible o ser sintetizado por un procedimiento conocido.

[0075] Por ejemplo, por una reacción que se muestra en el siguiente esquema 3, usando como material de partida un compuesto de amina (8), se puede obtener el compuesto de hidrazina (2) objetivo. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar nº H8-208620.

Esquema 3:

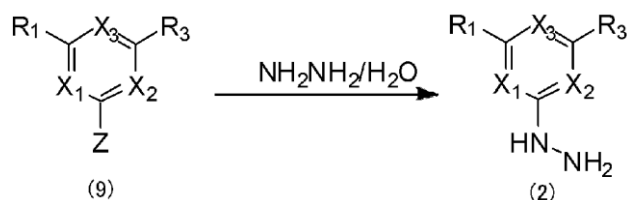


5

[0076] Alternativamente, mediante una reacción como se muestra en el siguiente esquema 4, puede ser obtenido el compuesto de hidrazina objetivo (2) a partir de un compuesto de pirimidina (9) que tiene un grupo saliente Z (por ejemplo, un halógeno). Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con, por ejemplo, un procedimiento descrito en Chem. Pharm. Bull., 17 (7), 1467 (1969), Chem. Pharm. Bull., 11 (11), 1382 (1963), Yakugaku Zasshi, 73, 635 (1953), o similares.

10

Esquema 4:



[0077] Otros compuestos utilizados en las reacciones mencionadas anteriormente, se pueden sintetizar combinando apropiadamente procedimientos conocidos.

[0078] El compuesto de la fórmula (1) se puede convertir en una sal de adición de ácido por un procedimiento ordinario según sea necesario. Ejemplos de ácido para la sal de adición de ácido incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, y ácido metanosulfónico.

[0079] Muchos de los compuestos de la fórmula (1), se encuentran disponibles comercialmente y se pueden obtener de diversos proveedores tales como Enamina Ltd. (Ucrania), Pharmeks Ltd. (Rusia), Labotest (Alemania), Scientific Exchange Inc. (EE.UU.), Life Chemicals Inc. (Ucrania), Asinex Ltd (Rusia), Vitas-M Ltd. Laboratory (Rusia), ACB Blocks Ltd. (Rusia), Bionet (EE.UU.), y Princeton Biomolecular Research Inc. (EE.UU.).

[0080] El compuesto de la fórmula (1), tiene una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina mientras que exhibe una extremadamente baja citotoxicidad. Por lo tanto, el presente compuesto es útil como agente de blanqueamiento y se puede mezclar adecuadamente en diversas preparaciones cutáneas externas, especialmente en preparaciones cutáneas externas destinadas a mejorar o prevenir manchas cutáneas, pecas, falta de brillo de la piel, y similares.

[0081] Cuando el compuesto de la fórmula (1), se mezcla en la preparación cutánea externa como agente de blanqueamiento, la cantidad de compuesto es, respecto de la cantidad total de agente externo, normalmente el 0,0002% en peso o más, preferiblemente del 0,002% en peso o más. Cuando es demasiado bajo, el efecto no puede ser completamente ejercido. Aunque no se impone limitación en el límite superior, es típicamente el 30% en peso o menor, preferiblemente el 20% en peso o menor, y más preferiblemente el 5% en peso o menor. Cuando el compuesto se mezcla en exceso, no sólo no se obtendrá un efecto notable a esperar razonablemente de la mayor cantidad, sino que también puede verse afectado el diseño de la formulación y la facilidad de utilización.

[0082] Aparte de la adición del compuesto de la fórmula (1), la preparación cutánea externa de la presente invención puede ser producida por un procedimiento ordinario.

[0083] Además del compuesto de la fórmula (1), otros ingredientes normalmente utilizados en una preparación cutánea externa tales como un producto cosmético y un producto farmacéutico, se pueden añadir apropiadamente a la preparación cutánea externa de la presente invención, según sea necesario por lo que el efecto de la presente invención no se ve afectado de manera adversa. Los ejemplos de un ingrediente tal incluyen aceite, un humectante, un agente de protección ultravioleta, un antioxidante, un agente quelante de iones metálicos, un tensioactivo, un conservante, un humectante, una fragancia, agua, un alcohol, un espesante, un polvo, un colorante, un fármaco bruto, y varios tipos de ingredientes medicinales.

[0084] Además, otros agentes de blanqueamiento tales como vitamina C, fosfato de ascorbilo de magnesio, glucósido de ascorbilo, arbutina, ácido kójico, rucinol, ácido elágico, ácido tranexámico y ácido linoléico, pueden ser adecuadamente añadidos.

[0085] La preparación cutánea externa de la presente invención, es ampliamente aplicable a los campos de cosméticos, de fármacos y para-fármacos. No se impone limitación particular sobre la forma de la preparación externa cutánea, siempre que sea aplicable a la piel. Se puede aplicar cualquier forma tal como una solución, una emulsión, un sólido, un semi-sólido, un polvo, una dispersión de polvo, un líquido de dos fases separadas agua-aceite, un líquido de tres fases separadas de agua-aceite-polvo, una pomada, un gel, un aerosol, una espuma, y una barra. Además, la preparación cutánea externa se puede proporcionar en cualquier forma de aplicación que incluye un cosmético facial tal como una loción, una emulsión, una crema, una mascarilla, un extracto y un gel, y un cosmético de maquillaje tales como una base, una base de maquillaje y un corrector.

[0086] A continuación, la presente invención se describirá adicionalmente con ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos.

15 EJEMPLOS

[0087] Se llevó a cabo un ensayo sobre la inhibición de producción de melanina por los compuestos de la fórmula (1). El procedimiento de ensayo fue como sigue.

20 Prueba de inhibición de producción de melanina

(1) Inoculación de células y adición de sustancias de prueba

[0088] Células de melanoma de ratón B16, se inocularon en una placa de seis cavidades a 100.000 células/cavidad: Al día siguiente, se añadieron las soluciones de sustancia de ensayo (disolvente: DMSO).

(2) Ensayo de proliferación celular

[0089] Tres días después de la adición de la solución de sustancia de ensayo, el medio se retiró por aspiración. Entonces se añadió 1ml de medio EMEM que contenía solución de Alamar Blue al 10%, y se dejó que la reacción transcurriera a 37° C. Después de 30 minutos, 100 ml de la mezcla de reacción se transfirieron a una placa de 96 cavidades y la fluorescencia se midió a una longitud de onda de excitación de 544 nm y una longitud de onda de medición de 590 nm. Utilizando el valor así medido como un valor relativo de cantidad de células, se calculó una relación de cantidad de células (% recuento de células) entre el grupo con sustancia de ensayo añadida y el grupo carente de sustancia de ensayo (grupo al que sólo se añadió el disolvente). Cuanto mayor es el % de cantidad de células, menor es la citotoxicidad. Se determinó que un compuesto con el % de cantidad de células del 80% o más no era citotóxico, y que un compuesto que tiene el % de cantidad de célula menor del 80% era citotóxico.

(3) Cuantificación de la melanina

[0090] Después de la prueba de proliferación de células, las células se lavaron con PBS por tres veces, y después se desintegraron mediante la adición de 200 ml de NaOH 1 M, para medir una absorbencia a 475 nm. Usando el valor así medido, como un valor relativo de la cantidad de melanina, se calculó una relación de la cantidad de melanina (%) entre el grupo con sustancia de ensayo añadida y el grupo sin adición de sustancia de ensayo (grupo al que sólo se añadió el disolvente). Cuanto menor es la relación de la cantidad de melanina, mayor es el efecto inhibitorio de la producción de melanina. En las concentraciones finales de las sustancias de ensayo en las que se determinó que el compuesto no era citotóxico, el mínimo de concentración final de la sustancia de ensayo en la que la relación de la cantidad de melanina (%) era el 80% o menor se proporciona como concentración mínima de inhibición de la producción de melanina (ppm). El efecto inhibitorio sobre la producción de melanina se evaluó según los siguientes criterios.

O: la concentración mínima para inhibición de producción de melanina, era 1 ppm o menor.

O: la concentración mínima para inhibición de producción de melanina era mayor de 1 ppm y menor de 10 ppm.

X: ningún efecto inhibitorio sobre la producción de melanina se expuso en 10 ppm o menos (la relación de la cantidad de melanina no era del 80% o menor, incluso a 10 ppm o menor).

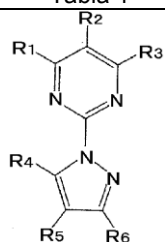
[0091] Los resultados del ensayo de inhibición de producción de melanina, utilizando los compuestos de la presente invención se muestran en las tablas 1 a 5. Las sustancias de ensayo mostradas en cada tabla han sido bien compradas en el mercado o sintetizadas de acuerdo con ejemplos de síntesis descritos más adelante.

[0092] Cualquiera de los compuestos que se muestran en las tablas 1 a 5, tienen un reconocido efecto inhibitorio sobre la producción de melanina y la mayoría de ellos mostraron el efecto para concentraciones extremadamente bajas tales como 1 ppm o menor.

[0093] Es de notar que los símbolos de las tablas representan los siguientes grupos.

Me: metilo, Et: etilo, iPr: isopropílico, CycHex: ciclohexilo, Ac: acetilo

Tabla 1



Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Efecto inhibitor sobre producción melanina
1	Me	H	Me	NH ₂	H	Me	⊙
2	Me	H	Morfolino	Me	H	Me	⊙
3	H	H	H	NH ₂	H	Me	⊙
4	H	H	H	Me	H	Me	⊙
5	Me	H	O-Me	O-Me	H	Me	⊙
6	Me	H	SH	Me	H	Me	⊙
7	Me	H	NHMe	Me	H	Me	⊙
8	Me	H	Me	OH	Et	Me	⊙
9	Me	H	Me	O-Ac	Et	Me	⊙
10	Me	H	O-Me	Me	H	Me	⊙
11	Me	H	Me	OH	H	Me	⊙
12	Me	H	Me	H	H	H	⊙
13	O-Me	H	O-Me	Me	H	Me	⊙
14	Me	H	N-Me ₂	Me	H	Me	⊙
15	Me	H	NHC ₂ H ₄ OH	Me	H	Me	⊙
16	Me	H	NH-CicHex	Me	H	Me	⊙
17	Me	H	Me	Me	H	H	⊙
18	Me	H	Me	H	H	Me	⊙
19	Me	H	3,5-Dimetil pirazol-1-il	Me	H	Me	⊙
20	Me	H	Morfolino	Me	Me	Me	⊙
21	H	Et	H	Me	H	Me	⊙
22	H	H	Me	Me	H	Me	⊙
23	Me	H	Me	H	Me	H	⊙

Tabla 2

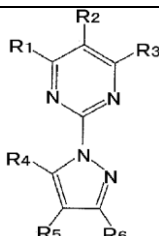
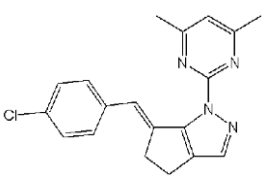
							
N°	R1	R2	R3	R5	R6	R4	Efecto inhibidor sobre producción de melanina
24	Me	H	Me	H	Me	-NHCO-iPr	⊖
25	Me	H	Me	H	Me	-NH-(4-metilfenil)	⊖
26	Me	H	Me	H	Me	-NHCO-(4-clorofenil)	⊖
27	Me	H	Me	H	Me	-NHCO-(3,4-metilenodioxifenil)	⊖
28	Me	H	Me	H	Me	-NHCO-(2-metilfenilo-5-il)	⊖
29	Me	H	Me	H	Me	-NHCOCH ₂ -(4-etoxicarbonil piperazin-1-il)	⊖
30							⊖

Tabla 3

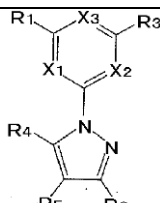
									
N°	X3	X1	X2	R1	R3	R4	R5	R6	Efecto inhibidor sobre producción de melanina
31	CH	CH	N	H	H	NH ₂	H	Me	○
32	CH	CH	CH	Me	Me	NH ₂	H	Me	○
33	CH	CH	CH	H	H	Me	H	Me	○
34	CMe	CH	CH	H	Me	Me	H	Me	○
35	CH	CH	CH	Me	Me	Me	H	Me	○
36	CH	CH	CH	H	Me	Me	H	Me	○
37	N	CH	N	Me	NH ₂	Me	H	Me	○
38	N	N	N	Morfolino	Morfolino	Me	H	Me	○
39	N	N	N	N-Me ₂	N-Me ₂	Me	H	Me	○
40	CH	CH	N	Me	H	Me	H	Me	○

Tabla 4

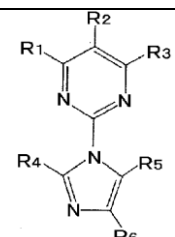
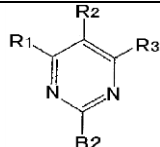
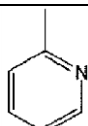
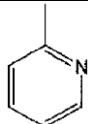
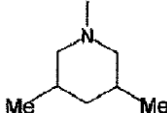
							
N°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Efecto inhibidor sobre producción de melanina
41	Me	H	Me	Me	H	H	○
42	Me	H	Me	H	H	Me	○

Tabla 5

					
Nº	R1	R2	R3	B2	Efecto inhibitor sobre producción de melanina
43	H	O-Me	O-Me		○
44	H	O-Me	N-Me ₂		○
45	Me	H	Me		○

5 **[0094]** Las concentraciones mínimas en las que un efecto inhibitor sobre la producción de melanina era significativamente exhibido en células B16, fueron comparados entre los compuestos heterocíclicos de la presente invención y arbutina que en realidad se utiliza en la práctica clínica dentro de un intervalo del 0,1 al 30% en peso en una composición. Como ejemplos representativos, se muestran los resultados de los compuestos 7 y 14.

10

Tabla 6

Compuesto de ensayo	Concentración mínima (%)
Artunina	5×10^{-4}
Compuesto 7	3×10^{-6}
Compuesto 14	3×10^{-6}

15 **[0095]** Como se muestra en la tabla 6 anterior, los compuestos de la presente invención presentan un efecto inhibitor sobre la producción de melanina en células de melanoma B16 a una concentración de aproximadamente 1/170 respecto de la arbutina. Por lo tanto, se entiende que los compuestos de la presente invención presentan el efecto para una concentración muy baja en comparación con la arbutina.

20 **[0096]** En lo que sigue, se muestran los ejemplos de síntesis representativos de los compuestos heterocíclicos utilizados para el agente de blanqueamiento de la presente invención. Diversos compuestos heterocíclicos se pueden obtener mediante la realización de una reacción de acuerdo con los ejemplos de síntesis descritos a continuación utilizando una materia prima correspondiente.

Ejemplo de síntesis 1-1, síntesis de 1-fenil-3,5-dimetilpirazol (compuesto 33)

25 **[0097]** En un matraz de recuperación de 100 ml, se añadieron fenilhidrazina (1,00 g, 9,25 mmol), acetilacetona (0,93 g, 9,25 mmol), agua de intercambio iónico (3,0 ml) y ácido acético (3,0 ml) y se sometieron a reflujo durante una hora. Al término de la reacción, se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 10 o superior. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada por una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (hexano: etil acetato = 10: 1) para dar 1,56 g de 1-fenil-3,5-dimetilpirazol (compuesto 33) (rendimiento 98%).

Ejemplo de síntesis 1-2, síntesis de (hetero)arilpirazoles

35 **[0098]** De la misma manera que en el ejemplo de síntesis 1-1, excepto que se utilizaron la materia prima A y la materia prima B, en lugar de fenilhidrazina y acetilacetona, respectivamente, fueron sintetizados arilpirazoles (hetero) como se muestran en las tablas 7 y 8.

40

Tabla 7

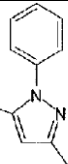
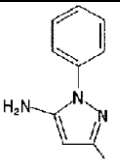
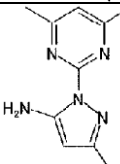
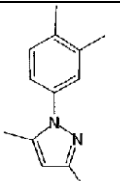
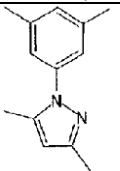
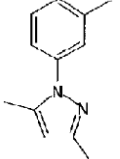
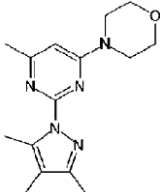
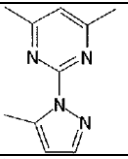
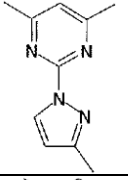
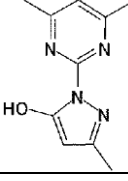
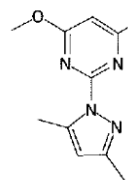
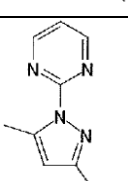
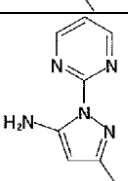
Nº	Estructura	Materia prima A	Materia prima B	NMR	Rendimiento
33		Fenilhidrazina	Acetilacetona	¹ H-NMR (DMSO-d6): 2,18(3H, s), 2,28(3H, s), 6,05(1H, s), 7,33-7,40(1H, m), 7,45-7,52(4H, m)	98%
46		Fenilhidrazina	3-Amino crotononitrilo	¹ H-NMR (DMSO-d6): 2,06(3H, s), 5,15(2H, br-s), 5,32(1H, s), 7,23-7,28(1H, m), 7,40-7,46(2H, m), 7,53-7,57(2H, m)	68%
1		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-hidrazina	3-Amino crotononitrilo	¹ H-NMR (DMSO-d6): 2,07(3H, s), 2,44(6H, s), 5,24(1H, s), 6,64(2H, br-s), 7,04(1H, s)	68%
34		(3,4-dimetilfenil)-hidrazina	Acetilacetona	¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,24(3H, s), 2,27(3H, s), 2,27(3H, s), 2,28(3H, s), 5,96(1H, s), 7,08-7,27(3H, m)	88%
35		(3,5-dimetilfenil)-hidrazina	Acetilacetona	¹ H-NMR(DMSO-d6): 2,16(3H, s), 2,26(3H, s), 2,32(6H, s), 6,02(1H, s), 6,99(1H, s), 7,07(2H, s)	94%
36		3- metilfenil hidrazina	Acetilacetona	¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,29(3H, s), 2,29(3H, s), 2,40(3H, s), 5,98(1 H, s), 7,13-7,20(2H, m), 7,25-7,34(2H, m)	98%
20		(4-metil-6 morfolino pirimidin-2 il)hidrazina	3-metil-2,4-pentanodiona	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1,95(3H, s), 2,27(3H, s), 2,47(3H, s), 2,61(3H, s), 3,62-3,65(4H, m), 3,78-3,81(4H, m), 6.21(1H, s)	52%

Tabla 8

Nº	Estructura	Materia prima A	Materia prima B	NMR	Rendimiento
17		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazina	1,1-dimetoxi-3-butanona	¹ H-NMR(CDCl ₃): 2,55(6H, s), 2,70(3H, s), 6,20(1H, d), 6,93(1H, s), 7,65(1H, d)	40%
18		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazina	1,1-dimetoxi-3-butanona	¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,42(3H, s), 2,53(6H, s), 6,26(1H, d), 6,87(1H, s), 8,52(1H, d)	34%
11		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazina	metil acetoacetato	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 2,14(3H, s), 2,48(6H, s), 5,48(1H, s), 7,17(1H, s), 12,24(1H, s)	23%
13		(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)hidrazina	acetilacetona	¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,33(3H, s), 2,68(3H, s), 4,02(6H, s), 5,91(1H, s), 6,02(1H, s)	62%
4		2-hidrazinopirimidina	acetilacetona	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 2,20(3H, s), 2,55(3H, s), 6,14(1H, s), 7,42(1H, t), 8,85(2H, d)	94%
3		2-hidrazinapirimidina	3-aminocrotononitrilo (CH ₃ C(NH ₂)=CHCN)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 2,07(3H, s), 5,26(1H, s), 6,63(2H, br-s), 7,29(1H, t), 8,76(2H, d)	48%

5 Ejemplo de síntesis 2, síntesis de 2-(pirazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidina (compuesto 12)

[0099] En un matraz de recuperación de 100 ml, se añadieron 1-aminopirazol hidrocloreto (1,00 g, 6,82 mmol), acetilacetona (0,72 g, 7,16 mmol), y metanol (6,82 ml). Se añadió ácido clorhídrico 2N (3,0 ml) gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente, y se sometió a reflujo durante cinco horas. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 10 o superior. La mezcla se extrajo con acetato de etilo por dos veces, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada por una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para dar 0,08 g de 2-(pirazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidina (compuesto 12) (rendimiento del 7%).

¹H-RMN (CDCl₃): 2,55 (6H, s), 6,47 (1H, dd), 6,93 (1H, s), 7,81 (1H, d), 8,62 (1H, d).

Ejemplo de síntesis 3-1, síntesis de 1-(5-etilpirimidin-2-il)-3,5-dimetilpirazol (compuesto 21)

[0100] 5-etil-2-hidrazinopirimidina (400 mg, 2,89 mmol), se suspendió en 3 ml de agua, y acetilacetona (314 µl, 3,04 mmol) y se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (330 µl) y se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. 2 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio se añadió a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 12. La mezcla se extrajo con acetato de etilo por tres veces, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 10:90) y cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 100:0 → 95:5) para dar 203 mg del compuesto del título (rendimiento 35%).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,30 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,64-2,70 (2H, m), 6,03 (1H, s), 8,57 (2H, s).

Ejemplo de síntesis 3-2, síntesis de 1-(4-metilpirimidin-2-il)-3,5-dimetilpirazol (compuesto 22)

5 **[0101]** De una manera similar al ejemplo de síntesis 3-1, excepto que se utilizó 4-metil-2-hidrazinopirimidina en vez de 5-etil-2-hidrazinopirimidina, se obtuvo el compuesto del título (rendimiento 37%).

¹H-RMN (CDCl₃): 2,34 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,66 (3H, s), 6,03 (1H, s), 7,00 (1H, d), 8,57 (1H, d).

Ejemplo de síntesis 4, síntesis de 1-(4-metil) pirimidin-2-il)-3,5-dimetilpirazol (compuesto 40)

10

(1) Síntesis de clorhidrato de 2-hidrazino-4-metilpiridina

[0102] En un matraz de recuperación de 25 ml, se añadió hidrato de hidrazina (5 g), y luego se añadió lentamente al mismo 2-cloro-4-metilpiridina (1,0 g, 7,84 mmol) temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de reflujo durante tres horas, la mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con cloroformo por dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada por una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación para dar 2-hidrazino-4-metilpiridina (producto en bruto).

15

[0103] El producto en bruto así obtenido se disolvió en metanol (2 ml), y 3 ml de solución de clorhidrato 4 N en dioxano se añadió mientras se agitaba con enfriamiento a 0°C. El sólido precipitado después de agitación durante 30 minutos a 0°C se recogió por filtración y se cristalizó en un disolvente mixto de metanol, cloroformo, y hexano para dar 0,55 g de 2-hidrazino-4-metilpiridinahidrocloreuro (rendimiento 44%).

20

(2) Síntesis de 1-(4-metilpiridin-2-il)-3,5-dimetilpirazol

[0104] En un matraz de recuperación de 50 ml, se añadieron 2-hidrazino-4-metilpiridinahidrocloreuro (0,5 g, 3,13 mmol), acetilacetona (0,376 g, 3,76 mmol), y agua (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 14. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo por dos veces, y se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera saturada por una vez y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4: 1) para dar 0,47 g del compuesto del título (rendimiento 80%). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,30 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,61 (3H, s), 5,98 (1H, s), 6,97 (1H, d), 7,66 (1H, s), 8,27 (1H, d).

30

35 Ejemplo de síntesis 5-1, síntesis de 1-(pirimidin-2-il)-3,5-dimetilpirazol (compuesto 4)

[0105] NaH (0,594 g, 14,84 mmol) se suspendió en THF (10 ml), y se añadió lentamente 3,5-dimetilpirazol (1,091 g, 11,35 mmol), agitándose durante una hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió lentamente 2-cloropirimidina (1 g, 8,73 mmol) y se calentó a reflujo durante tres horas. La finalización de la reacción se confirmó por TLC, y después se añadió a la mezcla agua (5 ml). El disolvente se separó por destilación y el residuo se extrajo con acetato de etilo por dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:2 → etil acetato) para dar 1,05 g del compuesto del título (rendimiento 69%).

40

45 Ejemplo de síntesis 5-2, síntesis de heteroarilpirimidinas

[0106] De la misma manera que en el ejemplo de síntesis 5-1, excepto que se utilizaron la materia prima y la materia prima B en lugar de 2-cloropirimidina y 3,5-dimetilpirazol, respectivamente, se sintetizaron heteroarilpirimidinas como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9

Nº	Estructura	Materia prima A	Materia prima B	NMR	Redimiento
2				¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,32(3H, s), 2,47(3H, s), 2,61(3H, s), 3-62-3,65(4H, m), 3,78-3,81 (4H, m), 5,98(1H, s), 6,23(1H, s)	79%
14				¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,32(3H, s), 2,46(3H, s), 2,64(3H, s), 3,12(6H, s), 5,97(1H, s), 6,14(1H, s)	55%
4				¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 2,20(3H, s), 2,55(3H, s), 6,14(1H, s), 7,42(1H, t), 8,85(2H, d)	69%
23				¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,16(3H, s), 2,53(6H, s), 6,88(1H, s), 7,62(1H, s), 8,36(1H, s)	57%
41				¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,50(6H, s), 2,82(3H, s), 6,89(1H, s), 6,95(1H, d), 7,86(1H, d)	67%
42				¹ H-NMR (CDCl ₃): 2,28(3H, s), 2,48(6H, s), 6,87(1H, s), 7,27(1H, s), 7,60(1H, s)	14%

Ejemplo de síntesis 6-1, síntesis de N-(pirimidin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

5 **[0107]** En un matraz de recuperación de 100 ml, se añadieron 2-cloro-pirimidina (1 g, 8,73 mmol), 2,6-dimetil morfolina (mezcla cis:trans, 1,106 g, 9,60 mmol), N,N-diisopropil-N-etilamina (1,241 g, 9,60 mmol), y etanol (17,46 ml) y se calentó a reflujo durante siete horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se separó por destilación, y se añadió bicarbonato de sodio saturado a la misma. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo por dos veces, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1 → 1:2) para dar el compuesto del título (1,29 g, 76%, mezcla cis:trans).

(mezcla cis:trans)
¹H-RMN (CDCl₃): 1,26 (6H, d), 2,60 (2H, dd), 3,61-3,69 (2H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 6,50 (1H, t), 8,32 (2H, re).

15 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,24 (6H, d), 3,52 (2H, dd), 3,90 (2H, dd), 4,7 a 4,11 (2H, m), 6,48 (1H, t), 8,30 (2H, d) .

Ejemplo de síntesis 6-2, síntesis de N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-3,5-dimetilpiperidina (compuesto 45)

20 **[0108]** De una manera similar al ejemplo de síntesis 6-1, excepto que se utilizaron 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina y 3,5-dimetilpiperidina, en lugar de 2-cloro-pirimidina y 2,6-dimetilmorfolina, respectivamente, se obtuvo N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-3,5-dimetilpiperidina (compuesto 45) (rendimiento 97%).

(mezcla cis:trans)

¹H-RMN (CDCl₃): 0,73-0,82 (1H, m), 0,94 (6H, d), 1,58-1,64 (2H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,20- 2,30 (2H, m), 4,75-4,85 (2H, m), 6,20 (1H, s).

25 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,94 (6H, d), 1,44-1,46 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 3,42-3,47 (2H, m), 3,80-3,86 (1H, m), 6,18 (1H, s).

[0109] En este documento a continuación, se muestran ejemplos de formulación de la preparación cutánea externa de la presente invención. En cada ejemplo de formulación, se pueden utilizar uno o más compuestos de la presente invención. Cualquiera de las preparaciones cutáneas externas que se muestran en los ejemplos de formulación siguientes ejerce un efecto de blanqueamiento debido a la adición del compuesto de la presente invención.

30

Ejemplo de formulación 1, crema**[0110]**

(Formulación)

5	Ácido esteárico	5,0% peso
	Alcohol estearílico	4,0
	Miristato de isopropilo	18,0
	Monoestearato de glicerilo propilenglicol	3,0
		10,0
10	Compuesto de la presente invención	0,1
	Potasa cáustica	0,2
	Bisulfito de sodio	0,05
	Conservante	c.s.
	Fragancia	c.s.
15	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0111] Propilenglicol y potasa cáustica se disolvieron en agua de intercambio iónico, y la mezcla resultante se calentó y se mantuvo a 70°C (fase acuosa). El resto de componentes se mezclaron y se fundieron por calor, y se mantuvieron a 70°C (fase de oleosa). La fase oleosa se añadió gradualmente a la fase acuosa, y después de completar la adición, la mezcla resultante se mantuvo a 70°C durante un tiempo para permitir que tenga lugar una reacción. Posteriormente, la mezcla se emulsionó de forma homogénea mediante un homo-mezclador, y se enfrió a 30°C mientras se agitaba a fondo.

25

Ejemplo de formulación 2, Crema**[0112]**

(Formulación)

30	Ácido esteárico	5,0 % en peso
	Monoestearato de sorbitán	2,5
	Polioxietileno (20) monoestearato de sorbitán	1,5
	Arbutina	7,0
	Bisulfito de sodio	0,03
35	Propilenglicol	10,0
	Compuesto de la presente invención	0,05
	Trioctanoato de glicerilo	10,0
	Escualeno	5,0
	Octil <i>p</i> -dimetilaminobenzoato	3,0
40	Etilendiaminotetraacetato disódico	0,01
	Etilparabeno	0,3
	Fragancia	c.s.
	Agua de intercambio iónico	equilibrio

45 (Procedimiento de producción)

[0113] Propilenglicol y etilendiaminotetraacetato disódico, se disolvieron en agua de intercambio iónico y la mezcla resultante se mantuvo a 70°C (fase acuosa). Los restantes componentes se mezclaron y se fundieron por calor, manteniéndose a 70°C (fase oleosa). La fase oleosa se añadió gradualmente a la fase acuosa. La mezcla fue preliminarmente emulsionada a 70°C, emulsionada de manera homogénea mediante un homo-mezclador, y después se enfrió a 30°C mientras se agitaba a fondo.

50

Ejemplo de formulación 3, crema**[0114]**

(Formulación)

55	Parafina sólida	5,0 % en peso
	Cera de abejas	10,0
	Vaselina	15,0
60	Parafina líquida	41,0
	Monoestearato de glicerilo	2,0
	POE (20) sorbitán	2,0
	Polvo de jabón	0,1
	Bórax	0,2
65	Compuesto de la presente invención	0,05
	Bisulfito de sodio	0,03

Etilparabeno	0,3
Fragancia	c.s.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

5 (Procedimiento de producción)

10 **[0115]** Polvo de jabón y bórax se añadieron a agua de intercambio iónico y se disolvieron con calor, y la mezcla resultante se mantuvo a 70°C (fase acuosa). Los restantes componentes se mezclaron y se fundieron por calor, y se mantuvieron a 70°C (fase oleosa). Mientras se agita, la fase oleosa se añadió gradualmente a la fase acuosa para permitir que tenga lugar una reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se emulsionó de forma homogénea mediante un homo-mezclador, y después se enfrió a 30°C mientras se agitaba a fondo.

Ejemplo de formulación 4 loción lechosa

15 **[0116]**

(Formulación)

Ácido esteárico	2,5% en peso
Alcohol cetílico	1,5
Vaselina	5,0
20 Parafina líquida	10,0
POE (10) mono-oleato	2,0
Polietilenglicol 1500	3,0
Trietanolamina	1,0
Polímero de carboxivinilo	0,05
25 Compuesto de la presente invención	0,01
Bisulfito de sodio	0,01
Etilparabeno	0,3
Fragancia	c.s.
30 Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

35 **[0117]** El polímero de carboxivinilo se disolvió en una pequeña cantidad de agua de intercambio iónico (fase A). Polietilenglicol 1500 y trietanolamina, se añadieron al agua de intercambio iónico restante y se disolvió con calor, y la mezcla resultante se mantuvo a 70°C (fase acuosa). Los restantes componentes se mezclaron y se fundieron por calor, y se mantuvieron a 70°C (fase oleosa). La fase oleosa, preliminarmente emulsionada, se añadió a la fase acuosa. Después de la adición de la fase A, la mezcla resultante se emulsionó de forma homogénea mediante un homo-mezclador y después se enfrió a 30°C mientras se agitaba a fondo.

40 Ejemplo de formulación, 2, loción lechosa

[0118]

(Formulación)

Cera microcristalina	1,0% en peso
45 Cera de abejas	2,0
Lanolina	20,0
Parafina líquida	10,0
Escualano	5,0
Sesquioleato de sorbitán	4,0
50 POE monooleato (20) sorbitán	1,0
Propilenglicol	7,0
Compuesto de la presente invención	1,0
Bisulfito de sodio	0,01
Etilparabeno	0,3
55 Fragancia	c.s.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

60 **[0119]** Se añadió glicol de propileno al agua de intercambio iónico, y la mezcla resultante se calentó y se mantuvo a 70°C (fase acuosa). Los restantes componentes se mezclaron y se fundieron por calor, y se mantuvieron a 70°C (fase oleosa). Mientras se agita la fase oleosa, la fase acuosa se añadió gradualmente a dicha fase oleosa. La mezcla resultante se emulsionó homogéneamente mediante un homo-mezclador y después se enfrió a 30°C mientras se agitaba a fondo.

65

Ejemplo de formulación 6, gelatina

[0120]

(Formulación)

	Etanol 95% vol.	10,0% en peso
5	Dipropilenglicol	15,0
	POE (50) oleil éter	2,0
	Polímero de carboxivinilo	1,0
	Sosa cáustica	0,15
	L-arginina	0,1
10	Compuesto de la presente invención	5,0
	2-hidroxi-4-metoxibenzofenona sulfonato sódico	0,05
	Dihidrato etilendiaminotetraacetato trisódico	0,05
	Metilparabeno	0,2
	Fragancia	c.s.
15	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

20 **[0121]** El polímero carboxivinilo se disolvió homogéneamente en agua de intercambio iónico. Por separado, el compuesto de la presente invención y POE (50) oleil éter, se disolvieron en etanol de 95% vol., y después se añadió a la fase acuosa. Después de la adición de los componentes restantes, la mezcla resultante se neutralizó con sosa cáustica y L-arginina para aumentar la viscosidad.

Ejemplo de formulación 7, extracto

25

[0122]

(Formulación)

	(Fase A)	
	Alcohol etílico (95% vol.)	10,0% en peso
30	POE (20) octildodecanol	1,0
	Pantotenilo etil éter	0,1
	Compuesto de la presente invención	2,0
	Metilparabeno	0,15
	(Fase B)	
35	Hidróxido de potasio	0,1
	(Fase C)	
	Glicerol	5,0
	Dipropilenglicol	10,0
	Bisulfito de sodio	0,03
40	Polímero de carboxivinilo	0,2
	Agua destilada	equilibrio
	(Production method)	

(Procedimiento de producción)

45

[0123] Tanto la fase A como la fase C se disolvieron homogéneamente, y la fase A se añadió a la fase C a solubilizar. Después de la adición de la fase B, la mezcla resultante se envasó en un recipiente.

Ejemplo de formulación 8 mascarilla

50

[0124]

(Formulación)

	(Fase A)	
	Dipropilenglicol	5,0% en peso
55	POE (60) aceite de ricino hidrogenado	5,0
	(Fase B)	
	Compuesto de la presente invención	0,05
	Aceite de oliva	5,0
	Acetato de tocoferol	0,2
60	Etilparabeno	0,2
	Fragancia	0,2
	(Fase C)	
	Bisulfito de sodio	0,03
	Alcohol de polivinilo	
65	(grado de saponificación 90 y grado de polimerización 2.000)	13,0
	Etanol	7,0

Agua destilada equilibrio

(Procedimiento de producción)

- 5 **[0125]** Tanto la fase A, la fase B y la fase C, se disolvieron homogéneamente, y la fase B se añadió a la fase A para solubilizarla. Después de añadir la fase C, la mezcla resultante se envasó en un recipiente.

Ejemplo de formulación 9, base de maquillaje sólida

10 **[0126]**

(Formulación)

	Talco	43,1% en peso
	Caolín	15,0
	Sericita	10,0
15	Oxido de zinc	7,0
	Dióxido de titanio	3,8
	Óxido de hierro amarillo	2,9
	óxido de hierro negro	0,2
	Escualano	8,0
20	Acido isoesteárico	4,0
	POE mono oleato de sorbitán	3,0
	Isocetil octanoato	2,0
	Compuesto de la presente invención	0,5
	Conservante	c.s.
25	Fragancia	c.s.

(Procedimiento de producción)

- 30 **[0127]** Los componentes pulverulentos desde el talco hasta el óxido de hierro negro antes mostrados se mezclaron íntimamente en una mezcladora. A esta mezcla se añadieron componentes oleosos desde escualano hasta el isocetilo octanoato, mostrados anteriormente, el compuesto de la presente invención, el conservante y la fragancia. La mezcla resultante se amasó minuciosamente, envasándose en un recipiente, y luego es formada.

Ejemplo de formulación 10 emulsión base de maquillaje (tipo crema)

35

[0128]

(Formulación)

	(Parte pulverulenta)	
	Dióxido de titanio	10,3% en peso
40	Sericita	5,4
	Caolín	3,0
	Oxido de hierro amarillo	0,8
	Oxido de hierro rojo	0,3
	Oxido de hierro negro	0,2
45	(Fase oleosa)	
	Decametilciclopentasiloxano	11,5
	Parafina líquida	4,5
	Polioxietileno-modificado dimetilpolisiloxano	4,0
	Compuesto de la presente invención	0,5
50	(Fase acuosa)	
	Agua destilada	50,0
	1,3-butileno glicol	4,5
	Sesquioleato de sorbitán	3,0
	Conservante	c.s.
55	Fragancia	c.s.

(Procedimiento de producción)

- 60 **[0129]** La fase acuosa se agitó con calor y, a continuación, se añadió la parte pulverulenta, que había sido íntimamente mezclada y pulverizada. La mezcla se trató con un homo-mezclador y después, se añadió la fase oleosa, que se había mezclado con calentamiento. La mezcla se trató con un homo-mezclador y después se añadió la fragancia bajo agitación. La mezcla así obtenida se enfrió a temperatura ambiente.

Ejemplo de formulación 11, loción

65

[0130]

	(1) Compuesto de la presente invención	0,05% en peso
	(2) Acido aspártico	1,0
	(3) Tocoferolacetato	0,01
	(4) Glicerol	4,0
5	(5) 1,3-butileno glicol	4,0
	(6) Etanol	8,0
	(7) POE (60) aceite de ricino hidrogenado	0,5
	(8) Metilparabeno	0,2
	(9) Acido cítrico	0,05
10	(10) Citrato de sodio	0,1
	(11) Fragancia	0,05
	(12) Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

15 **[0131]** (2), (4), (5), (9) y (10) se disolvieron en (12) para proporcionar una solución en agua destilada. Por otra parte, (1), (3), (7), (8), y (11) se disolvieron en (6), y la mezcla resultante se añadió a la mencionada la solución de agua destilada para solubilizarlas. La mezcla así obtenida se filtró para proporcionar una loción.

20 Ejemplo de formulación 12, loción

[0132]

A: Fase alcohólica

25	Etanol	5,0% en peso
	POE oleil éter	2,0
	2-etilhexil-p-dimetilaminobenzoato	0,18
	Compuesto de la presente invención 0,1	
	Fragancia	0,05

30 B: Fase acuosa

	1,3-butilenglicol	9,5
	Acido ascórbico 2-O-etil	0,5
	Pirrolidona carboxilato de sodio	0,5
	Extracto de suero	5,0
35	Nicotinamida	0,3
	Glicerol	5,0
	Hidroxipropil- β -ciclodextrina	1,0
	Hidroxietilenediamina triacetato trisódico	1,0
	Lisina	0,05
40	Acido tranexámico	1,0
	Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

45 **[0133]** La fase alcohólica A se añadió a la fase acuosa B, solubilizándolas para proporcionar una loción.

Ejemplo de formulación 13, crema (blanqueamiento)

[0134]

50	Trans-4-(trans-aminometilciclohexanocarbonilo) aminometilciclohexanocarboxílico ácido hidrocloídrico	1,0% en peso
	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	3-O-Etil ácido ascórbico	1,0
	Acido linoléico	0,3
55	Lipoato de sodio	1,0
	Compuesto de la presente invención	3,0
	Coenzima Q10 (CoQ10)	0,03
	Vaselina	2,0
	Dimetilpolisiloxano	2,0
60	Etanol	5,0
	Alcohol behenílico	0,5
	Alcohol Batílico	0,2
	Glicerol	7,0
	1,3-butilenglicol	5,0
65	Polietileno glicol 20000	0,5
	Aceite de jojoba	3,0

	Escualano	2,0
	Fiosteril hidroxiestéarato	0,5
	Pentaeritritol tetra (2-etilhexanoato)	1,0
	Polioxietileno aceite de ricino hidrogenado	1,0
5	Hidróxido de potasio	0,1
	Pirosulfito sódico	0,01
	Hexametáfosfato de sodio	0,05
	Glicerato estearílico	0,1
	Eter etílico pantotenílico	0,1
10	Arbutina	7,0
	Acido tranexámico	2,0
	Acetato de tocoferol	0,1
	Hialuronato de sodio	0,05
	Ester p-hidroxibenzoato	c.s.
15	Edetato trisódico	0,05
	4-t-butil-4'-metoxidibenzoilmetano	0,1
	Glicerilo diparametoxicinamato mono-2-etilhexanoato	0,1
	Oxido de hierro amarillo	c.s.
	Goma de xantano	0,1
20	Polímero de carboxivinilo	0,2
	Agua destilada	equilibrio

Ejemplo de formulación 14, crema de dos fases (protección solar)

25	[0135]	
	Acido tranexámico	2,0% en peso
	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	Compuesto de la presente invención	0,03
	Dimetilpolisiloxano	5,0
30	Decametilciclopentasiloxano	25,0
	Trimetilsiloxisilicato	5,0
	Copolímero polioxietileno/metilpolisiloxano	2,0
	Dipropilenglicol	5,0
	Dextrin palmitato recubierto	
35	de partículas finas de óxido de zinc (60 nm)	15,0
	Glicirricinato dipotásico	0,02
	Glutati6n	1,0
	Tiotaurina	0,05
	Extracto de sophora flavescens	1,0
40	Parabeno	c.s.
	Fenoxietanol	c.s.
	Edetato trisódico	c.s.
	2-etilhexil p-metoxicinamato	7,5
	Dimetildiestearilamonio hectorita	0,5
45	Polvo esférico poli(acrilato de alquilo)	5,0
	Butiletilpropanodiol	0,5
	Agua destilada	equilibrio
	Fragancia	c.s.

50 Ejemplo de formulación 15, gel (blanqueamiento)

	[0136]	
	Potasio 4-metoxisalicilato	0,1% en peso
	Rucinol	0,3
55	Acido dihidrolipoico	1,0
	<i>Lamium album var. barbatum</i>	0,1
	Dimetilpolisiloxano	5,0
	Glicerol	2,0
	1,3-butilenglicol	5,0
60	Polietilenglicol 1500	3,0
	Polietileno glicol 20000	3,0
	Octanoato de cetilo	3,0
	Acido cítrico	0,01
	Citrato de sodio	0,1
65	Hexametáfosfato de sodio	0,1
	Compuesto de la presente invención	1,0

ES 2 582 176 T3

	Glicirricinato dipotásico	0,1
	Glucósido de ascorbilo	2,0
	Acetato de tocoferol	0,1
	Extracto de <i>Scutellaria baicalensis</i>	0,1
5	Extracto de <i>Saxifraga stolonifera</i>	0,1
	Edetato trisódico	0,1
	Goma de xantano	0,3
	Copolímero de etileno/metacrilato de alquilo de ácido acrílico (Pemulen TR-2)	0,05
10	Agar en polvo	1,5
	Fenoxietanol	c.s.
	Dibutilhidroxitolueno	c.s.
	Agua destilada	equilibrio
15	<u>Ejemplo de formulación 16 mascarilla (hidratante), trans-4-ácido aminometilciclohexanecarboxílico</u>	
	[0137]	
	Metilamida clorhidrato	10,0% en peso
	Dihidrolipoamida	1,0
20	Extracto de fruto de rosa multiflora	0,1
	Etanol	10,0
	1,3-butilenglicol	6,0
	Polietilenglicol 4000	2,0
	Aceite de oliva	1,0
25	Aceite de macadamia	1,0
	Fitosterilo hidroxistearato	0,05
	Acido láctico	0,05
	Lactato de sodio	0,1
	Sulfato disódico L-ascorbilo	0,1
30	Compuesto de la presente invención	0,5
	Potasio 2-L-ascorbilo-tocoferil fosfato	0,1
	Acetato de vitamina E	0,1
	Colágeno de pescado	0,1
	Sodio sulfato de condroitina	0,1
35	Carboximetilcelulosa sódica	0,2
	Alcohol polivinílico	12,0
	<i>p</i> -hidroxibenzoato	c.s.
	Agua destilada	equilibrio
	Fragancia	c.s.
40	<u>Ejemplo de formulación 17, loción (hidratante)</u>	
	[0138]	
	Acido tranexámico	1,0% en peso
45	4-metoxisalicilato de potasio	1,0
	Acido lipóico	10,0
	<i>Hamamelis</i>	0,1
	Oxido de zinc revestido con sílice	0,1
	Hipotaurina	0,1
50	Extracto de <i>Sophora flavescens</i>	0,1
	Extracto de núcleo de melocotón	0,1
	Extracto de brotes de haya	0,1
	Retinol	0,1
	Compuesto de la presente invención	0,01
55	Alcohol etílico	5,0
	Glicerol	1,0
	1,3-butilenglicol	5,0
	Polioxietileno polioxipropileno deciltetradecilo éter	0,2
	Hexametáfosfato de sodio	0,03
60	Trimetilglicina	1,0
	Poliaspartato de sodio	0,1
	Fosfato de potasio 2-L-ascorbilo -tocoferilo	0,1
	Tiotaurina	0,1
	Extracto de té verde	0,1
65	Extracto de menta	0,1
	Extracto de raíz de iris	1,0

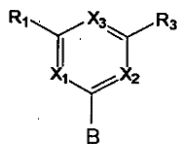
ES 2 582 176 T3

	EDTA trisódico	0,1
	Polímero de carboxivinilo	0,05
	Hidróxido de potasio	0,02
	fenoxietanol	c.s.
5	Agua destilada	equilibrio
	Fragancia	c.s.

REIVINDICACIONES

1. Utilización no terapéutica como agente de blanqueamiento cutáneo de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

5



(1)

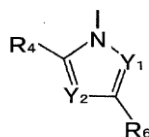
en la que

X₁, X₂, y X₃, son cada uno, independientemente entre sí, CR₂ o N;

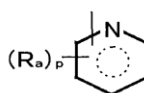
R₁, R₂, y R₃, son cada uno, independientemente entre sí, H, alquilo c₁₋₆, alcoxi c₁₋₆, SH, OH, o NR_bR_c, donde R_b y R_c son cada uno, independientemente entre sí, H, alquilo c₁₋₆, o hidroxi-alquilo c₁₋₆, o NR_bR_c formando un heterociclo de 5 o 6 elementos saturado o insaturado;

10

B es un grupo representado por la fórmula (B1) o (B2), en la que cuando X₁ = X₂ = X₃ = CR₂, B es el grupo representado por la fórmula (B1):



(B1)



(B2)

en la que

uno de Y₁ e Y₂, es N, y siendo el otro CR₅;

R₄, R₅, y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo c₁₋₆, alcoxi c₁₋₆, aciloxi c₂₋₇, OH, amino, -NH-A, -NHCOA, o -NHCOCH₂-A, en donde A es alquilo c₁₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 elementos, donde R₄ y R₅, o R₅ y R₆, unidos forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros condensado con el heterociclo al que están unidos R₄, R₅ y R₆;

15

20

el grupo (B2) es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros; R_a es alquilo c₁₋₆; y

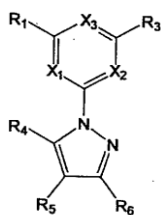
p es un número entero comprendido entre 0 y 2, y si p es 2, R_a puede ser idéntico o diferente; con la condición de que, al menos uno, de R₁, R₃, R₄, y R₆ sea un grupo distinto de alquilo c₁₋₃ en el caso de que X₁ = X₂ = Y₁ = N y X₃ = CR₂.

25

2. Utilización de la reivindicación 1, en la que B es el grupo (B1).

3. Utilización de la reivindicación 2, en la que el ingrediente activo es un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1-1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

30

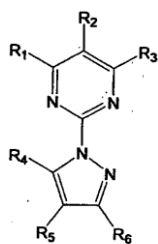


(1-1)

en la que X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₅, y R₆, están definidos como en la fórmula (1).

35

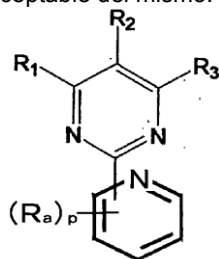
4. Utilización de la reivindicación 3, en la que el ingrediente activo es un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1-1a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1-1a)

en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , están definidos como en la fórmula (1).

- 5 **5.** Utilización de la reivindicación 3, en la que $X_1 = X_2 = X_3 = N$.
- 6.** Utilización de la reivindicación 3, en la que $X_1 = X_2 = X_3 = CR_2$.
- 10 **7.** Utilización de la reivindicación 2, en la que $X_1 = X_2 = N$, $X_3 = CR_2$, e $Y_2 = N$.
- 8.** Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que R_1 y R_2 , son cada uno de manera independiente, H o alquilo C_{1-6} .
- 15 **9.** Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que R_1 y R_3 son NR_bR_c .
- 10.** Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que, al menos X_1 , X_2 , y X_3 son CR_2 , y siendo R_2 H o alquilo C_{1-6} .
- 20 **11.** Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en la que R_5 y R_6 son cada uno de manera independiente, H o alquilo C_{1-6} .
- 12.** Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en la que R_4 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} , OH, o amino.
- 25 **13.** Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en la que R_4 es $-NH-A$, $-NHCO-A$, o $-NHCOCH_2-A$, o R_4 y R_5 juntos forman el ciclo hidrocarbonado con 5 o 6 miembros que se condensa con el heterociclo al que están unidos R_4 y R_5 .
- 30 **14.** Utilización de la reivindicación 1, en la que, al menos, uno de X_1 , X_2 , y X_3 es N, y B es el grupo (B2).
- 15.** Utilización de la reivindicación 14, en la que $X_1 = X_2 = N$, y $X_3 = CR_2$.
- 16.** Utilización de la reivindicación 15, en la que el ingrediente activo es un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1-2) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

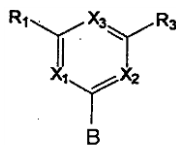


(1-2)

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_a , y p son como se definen en la fórmula (1).

- 40 **17.** Utilización de la reivindicación 16 en la que p es 0.
- 18.** Utilización de una de las reivindicaciones 14 a 17, en la que R_1 , R_2 , y R_3 , son cada uno de manera independiente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o NR_bR_c .
- 45 **19.** Utilización de una de las reivindicaciones 1 a 18, en la que el ingrediente activo inhibe la producción de melanina.

20. Preparación cutánea externa que comprende un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo mezclado en dicha preparación cutánea externa:



(1)

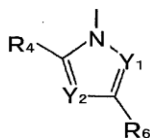
5 en la que

X_1 , X_2 , y X_3 , son cada uno, independientemente entre sí, CR_2 o N;

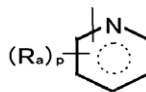
R_1 , R_2 , y R_3 , son cada uno independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , SH, OH, o NR_bR_c , donde R_b y R_c son cada uno independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , o hidroxi-alquilo C_{1-6} , o NR_bR_c formando un heterociclo de 5 o 6 elementos saturado o insaturado;

10 B es un grupo representado por la fórmula (B1) o (B2),

en la que cuando $X_1 = X_2 = X_3 = CR_2$, B es el grupo representado por la fórmula (B1):



(B1)



(B2)

en la que

15 uno de Y_1 e Y_2 , es N, y siendo el otro CR_5 ;

R_4 , R_5 , y R_6 son cada uno independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} , OH, amino, -NH-A, -NHCOA,

o -NHCOCH₂-A, en donde A es alquilo C_{1-6} , fenilo, o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o R_4 y R_5 , o R_5 y R_6 , juntos forman un ciclo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros condensado con el heterociclo al que están unidos R_4 , R_5 y R_6 ;

20 y R_6 ;

el grupo (B₂) es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado; R_a es alquilo C_{1-6} ; y

p es un número entero comprendido entre 0 y 2, en la que cuando p es 2, R_a puede ser idéntico o diferente; con la condición de que, al menos uno, de R_1 , R_3 , R_4 , y R_6 sea un grupo distinto de alquilo C_{1-3} en caso que $X_1 = X_2 =$

$Y_1 = N$ y $X_3 = CR_2$, y $X_1 = X_2 = N$ y $X_3 = CR_2$ en caso que B sea el grupo (B₂).

25

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- WO 2006133876 A1 [0004]
- US 2006034786 A1 [0004]
- WO 2006100212 A [0009]
- JP S54117029 B [0009]
- JP S54147921 B [0009]
- JP S62404 A [0009] [0072]
- JP S4219593 B [0009]
- JP H4275227 B [0073]
- JP 2006526015 A [0073]
- JP H8208620 B [0075]

10 **Bibliografía no de patentes citada en la descripción**

- *Tetrahedron Lett.*, 2004, vol. 45, 4265 [0072]
- *Gazzetta Chimica Italiana*, 1963, vol. 93, 100 [0072]
- *J. Chem. Soc.*, 1941, vol. 285 [0073]
- *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, vol. 17 (7), 1467 [0076]
- *Chem. Pharm. Bull.*, 1963, vol. 11 (11), 1382 [0076]
- *Yakugaku Zasshi*, 1953, vol. 73, 635 [0076]