(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 582 227**

(51) Int. CI.:

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 09707883 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2250999**

(54) Título: **Agente de blanqueamiento cutáneo 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

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 de blanqueamiento cutáneo y preparación cutánea externa

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa No. 2008-29106, presentada el 8 de febrero 2008 y de la solicitud de Patente Japonesa No. 2008-199606, presentada el 1 de agosto de 2008, que se incorporan en este documento por referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere a la utilización no terapéutica de un agente de blanqueamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] Las pigmentaciones en 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.

[0004] Un agente de blanqueamiento ha sido mezclado 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 cutánea externa como agente de blanqueamiento, existen derivados de vitamina C, ácido kójico, arbutina (4-hidroxifenil-β-D-glucopiranósido), rucinol (4-n-butilresorcinol), elágico ácido, etc, que se sabe que tienen una acción inhibidora sobre la producción de melanina.

[0005] 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 es demandado el desarrollo de un nuevo agente de blanqueamiento.

[0006] Por otra parte, la bibliografía de patente 1 describe un compuesto de pirazol pirimidina que tiene una acción reguladora en un canal de potasio.

[0007] 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.

[0008] Además, la bibliografía de patente 5 describe un compuesto de pirazol-pirimidina útiles como analgésico.

[0009] Sin embargo, estas bibliografías no se pronuncian acerca de la acción inhibidora sobre la producción de melanina y un efecto de blanqueamiento.

[0010]

Bibliografía de patente 1: WO2006 / 100212, describe la utilización de derivados de pirimidilpirazol como agentes moduladores de los canales de potasio.

Bibliografía de patente 2: publicación de patente japonesa sin examinar No. S54-117029, describe la utilización de derivados pirimidilpirazol como microbicidas agrícolas y hortícolas.

Bibliografía de patente 3: publicación de patente japonesa sin examinar No. S54-147921, describe la utilización de derivados pirimidilpirazol como plaguicidas agrícolas y hortícolas.

Bibliografía de patente 4: publicación de patente japonesa No. S62-404, describe la utilización de pirazol pirimidina derivados como fungicidas.

Bibliografía de patente 5: publicación de patente Japonesa examinada No. S42-19593

REVELACIÓN DE LA INVENCIÓN

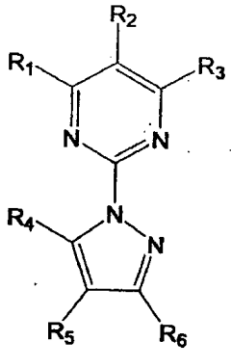
PROBLEMA A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

[0011] 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 inhibidora sobre la producción de melanina así como de ser útil como un agente de blanqueamiento.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

[0012] 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 de pirimidilpirazol que tiene una excelente acción inhibidora sobre la producción de melanina y que también tiene extremadamente baja citotoxicidad, completando así la presente invención.

[0013] Es decir, el agente de blanqueamiento tal y como se utiliza en la presente invención, como ingrediente activo, comprende compuesto específico de pirimidilpirazol, representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1)

en la que R_1, R_3, R_4 y R_6 son cada uno independientemente entre sí alquilo C_{1-3}; y R_2 y R_5 son cada uno independientemente entre sí átomo de hidrógeno ó alquilo C_{1-3};

[0014] La presente invención también proporciona la utilización del agente de blanqueamiento, en el que R_2 y $R_{2'}$ son átomos de hidrógeno.

[0015] La presente invención también proporciona la utilización del agente de blanqueamiento, en el que R_1, R_3, R_4 y R_6 son metilo.

[0016] La presente invención también proporciona la utilización del agente de blanqueamiento, en el que el ingrediente activo, inhibe la producción de melanina.

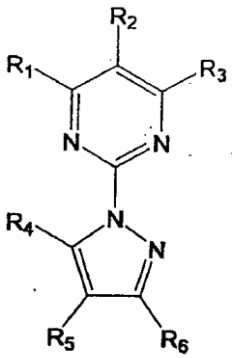
[0017] La presente invención también proporciona la utilización del agente de blanqueamiento de acuerdo a la presente invención en forma de preparación cutánea externa.

EFECTO DE LA INVENCIÓN

[0018] La utilización del agente de blanqueamiento de acuerdo a la presente invención tiene una excelente acción inhibidora sobre la producción de melanina y también tiene extremadamente baja citotoxicidad; Por lo tanto, éste se puede mezclar adecuadamente con una preparación cutánea externa como un agente de blanqueamiento.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

[0019] El compuesto de pirimidilpirazol utilizado de acuerdo a la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula (1):



(1)

[0020] En la fórmula (1), R_1, R_3, R_4 y R_6 son cada uno, independiente entre sí, alquilo C_{1-3}.

[0021] En la presente invención, el "alquilo C_{1-3}", es un grupo hidrocarburo saturado, lineal, ramificado, o cíclico que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo y un grupo ciclopropilo. Prefiriéndose alquilo que incluye metilo y etilo, y particularmente preferido es el alquilo que es metilo.

[0022] R_2 y R_5 son cada uno, independiente entre sí, un átomo de hidrógeno ó alquilo C_{1-3}

[0023] Un ejemplo del compuesto preferido como ingrediente activo del agente de blanqueamiento de la invención, es el compuesto en el que R_1, R_3, R_4 y R_6 son metilo.

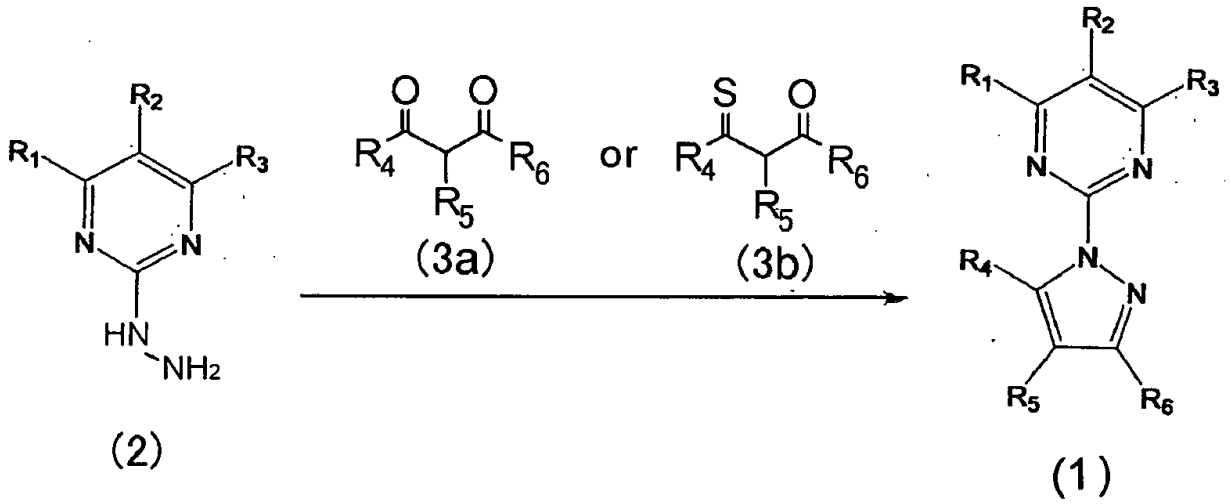
[0024] Un ejemplo del compuesto preferido como ingrediente activo del agente de blanqueamiento de la invención, es el compuesto en el que R_2, y R_5, son átomos de hidrógeno.

[0025] El compuesto de la fórmula (1), se puede sintetizar por un procedimiento conocido o estar disponible comercialmente. En el caso de la síntesis, cuando la molécula tiene un grupo funcional que bloquea o pueda bloquear una reacción, se utiliza preferentemente un grupo protector apropiado para permitir que la reacción continúe de manera eficaz. La utilización del grupo protector puede ser llevado a cabo de acuerdo con, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis por Theodora W. Greene y Peter G. M.Wuts.

[0026] Además, cuando está presente un isómero tal como un isómero de conformación, un isómero geométrico, y un isómero óptico, un isómero puro o isómero geométrico, se pueden obtener, mediante la selección apropiada de una materia prima y una condición de reacción y llevar a cabo una operación de separación. En la presente invención, también se incluyen un isómero puro del compuesto de la fórmula (1), así como una mezcla del mismo.

[0027] Un compuesto de la fórmula (1) se puede obtener, por ejemplo, por una reacción que se muestra en el siguiente esquema 1.

Esquema 1:

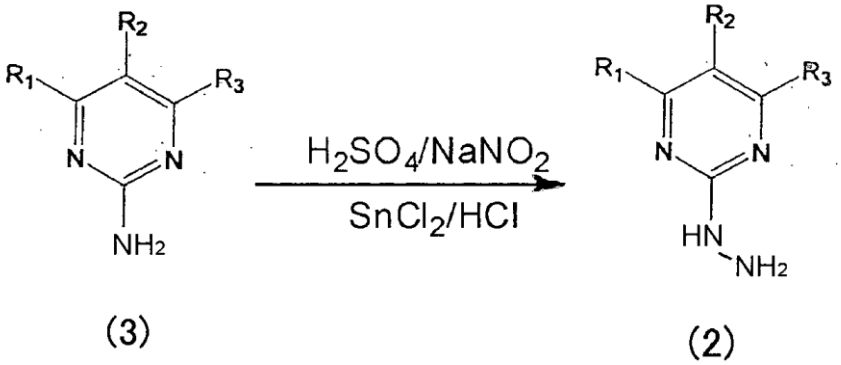


[0028] En el esquema 1 puede llevarse a cabo, por ejemplo, una reacción de un compuesto de hidrazina con un compuesto de 1,3-dicarbonilo (3a) o un compuesto de 1-sulfonil-3-carbonilo (3b), en un disolvente apropiado tal como metanol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, mientras se calienta según sea necesario. Esta reacción puede llevarse a cabo, de acuerdo por ejemplo, a un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar no. S62-404 (Bibliografía de patente 4), Tetrahedron Lett., 45, 4265 (2004), "Gazzetta Chemica Italiana", 93, 100 (1963), o similares.

[0029] El compuesto de hidrazina (2) a usar como material de partida en el esquema 1, puede estar disponible comercialmente o ser sintetizado por un procedimiento conocido.

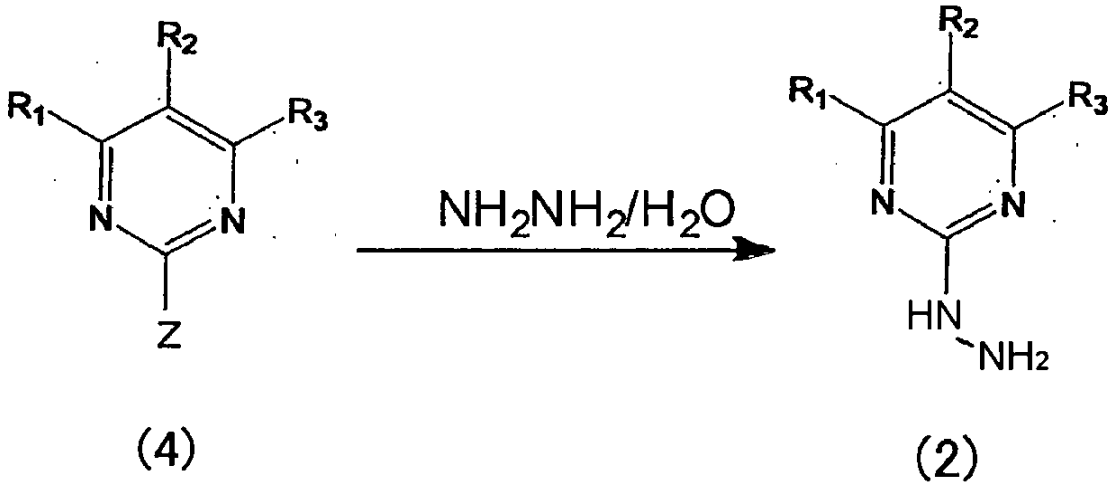
[0030] Por ejemplo, el compuesto de hidrazina objetivo (2), se puede obtener por la reacción que se muestra en el siguiente esquema 2, usando un compuesto de amina (3) como material de partida. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar No. H8-208620.

Esquema 2:



[0031] Alternativamente, mediante una reacción como se muestra en el siguiente esquema 3, puede ser obtenido el compuesto de hidrazina objetivo (2) a partir de un compuesto de pirimidina (4) 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.

Esquema 3:



(4) (2)

[0032] Otros compuestos utilizados en las reacciones mencionadas anteriormente, se pueden sintetizar combinando apropiadamente procedimientos conocidos.

[0033] 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.

[0034] El compuesto de la fórmula (1), tiene una excelente acción inhibidora 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 machas cutáneas, pecas, falta de brillo de la piel, y similares.

[0035] Cuando el compuesto de la fórmula (1), se mezcla en la preparación cutánea externa como agente de blanqueamiento, la cantidad 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 baja, 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.

[0036] 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.

[0037] 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 sin que el efecto de la presente invención se vea 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.

[0038] 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 linoleico, pueden ser adecuadamente añadidos.

[0039] 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.

[0040] A continuación, la presente invención se describirá adicionalmente con ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos.

EJEMPLOS

[0041] Se realizó una prueba para inhibición de la producción de melanina mediante los compuestos de la fórmula (1). El procedimiento de prueba es como sigue.

Prueba de inhibición de producción de melanina

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

[0042] 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

[0043] 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 substancia de ensayo añadida y el grupo carente de substancia 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

[0044] 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 substancia 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 inhibidor 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 substancia 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.

Θ: 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 inhibidor 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).

[0045] Los resultados del ensayo de inhibición de producción de melanina, utilizando los compuestos de la presente invención se muestran en la tabla 1.

[0046] Cualquiera de los compuestos que se muestran en la tabla 1, tienen un reconocido efecto inhibidor sobre la producción de melanina y la mayoría de ellos mostraron el efecto para concentraciones extremadamente bajas tales como 1 ppm o menor.

Tabla 1

Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Efecto inhibidor sobre producción de melanina
1	Me	H	Me	Me	H	Me	Θ
2#	Me	H	Me	Me	H	Me	Θ
3	Me	H	Me	Et	H	Et	Θ
4	Me	H	Me	Me	Me	Me	Θ
5	Me	H	Me	Me	H	Me	Θ
#: sal de HCl, Me: metilo, Et: etilo							

[0047] Las concentraciones mínimas en las que un efecto inhibidor sobre la producción de melanina era significativamente exhibido en células de melanoma B16, fueron comparadas 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 1,3 y 4.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Concentración minima (%)
Arbutina	5×10^{-4}
Compuesto 1	3×10^{-6}
Compuesto 3	3×10^{-6}
Compuesto 4	3×10^{-6}

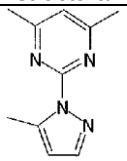
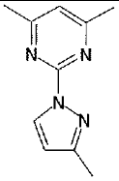
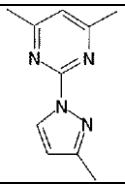
[0048] Como se muestra en la tabla 2 anterior, los compuestos de la presente invención presentan un efecto inhibidor sobre la producción de melanina en células de melanoma B16, a una concentración de aproximadamente 1/170 a 1/500 de arbutina. Por lo tanto, se entiende que los compuestos de la presente invención presentan el efecto para una concentración muy baja en comparación con la arbutina.

[0049] 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, síntesis de compuestos de ppirimidilpirazol

[0050] En un matraz de recuperación de 100 ml, se añadieron compuesto de hidrazina (material de partida A, 9,25 mmol), 1-3 compuesto de dicarbonilo (material de partida B, 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 el compuesto de pirimidilpirazol mostrado en la tabla 3.

Tabla 3

Nº	Estructura	Materia prima A	Materia prima B	NMR	Rendimiento
1		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazina	Acetilacetona	^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,34(3H, s), 2,53(6H, s), 2,64(3H, s), 6,20(1H, d), 6,01(1H, s), 6,88(1H, d)	58%
3		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazina	3,5 Heptanediona	^{1}H -NMR ($CDCl_3$): 1,22-1,30 (6H, m), 2,53(6H, s), 2,75(2H, q), 3,13(2H, q), 6,10(1H, s) 6,88(1H, s)	79%
4		(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hidrazina	3 metil -2-4 pentadiona	^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,97(3H, s), 2,29(3H, s), 2,52(6H, s), 2,65(3H, s), 6,85(1H, s),	39%

Ejemplo de síntesis 2, síntesis de 2-(3-5-dimetilpirazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidina hidrocloruro (compuesto 2)

[0051] En un matraz de recuperación de 50 ml, se añadieron 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidina (compuesto 1) (1,00 g, 4,94 mmol) y metanol (4,94 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (4,94 ml) a la mezcla, gota a gota, a temperatura ambiente y después se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Una vez completada

la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el sólido resultante se recristalizó en un disolvente mixto de etanol y acetato de etilo para dar 0,93 g de 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,6-dimetil pirimidina hidrocloruro (compuesto 2) (rendimiento 79%).
^{1}H-NMR (DMSO-d6): 2, 21 (3H, s), 2,47 (6H, s), 2,55 (3H, s), 6,15 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,20 (1H, s) .

Ejemplo de síntesis 3, síntesis de 2-(3-5-dimetilpirazol-1-il)-4,5,6-trimetilpirimidina (compuesto 5)

[0052] En un matraz de recuperación de 100 ml, se añadieron 1-amidino-3, 5-dimetilpirazol (1,00 g, 4,97 mmol), 3-metilo-2,4-pentanodiona (0,60g, 5,22mmol), carbonato de potasio (1,37g, 9,94mmol) y metanol (6,63 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se sometieron a reflujo durante 6 horas Una vez completada la reacción, el sólido se eliminó por filtración y el residuo se extrajo una vez por acetato etilo. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : hexano = 1:1 y luego cloroformo) para dar 0,10 g de 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,5,6-trimetilpirimidina (compuesto 5) (rendimiento del 9%).
^{1}H-NMR (DMSO-d6):2.18(3H, s), 2.22(3H, s), 2.46(6H, s), 2.49(3H, s), 6.06(1H, s).
[0053] 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.

Ejemplo de formulación 1, crema

[0054]
(Formulación)

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

(Procedimiento de producción)

[0055] 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.

Ejemplo de formulación 2, Crema

[0056]
(Formulación)

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
Propilenglicol	10,0
Compuesto de la presente invención	0,05
Trioctanoato de glicerilo	10,0
Escualeno	5,0
Octil *p*-dimetilaminobenzoato	3,0
Etilendiaminotetraacetato disódico	0,01
Etilparabeno	0,3
Fragancia	c.s
Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0057] 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 fondo.

Ejemplo de formulación 3, crema

[0058]

(Formulación)	
Parafina sólida	5,0 % en peso
Cera de abejas	10,0
Vaselina	15,0
Parafina líquida	41,0
Monoestearato de glicerilo	2,0
POE (20) sorbitán	2.0
Polvo de jabón	0,1
Bórax	0,2
Compuesto de la presente invención	0,05
Bisulfito de sodio	0,03
Etilparabeno	0,3
Fragancia	c.s.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0059] 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

[0060]

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

(Procedimiento de producción)

[0061] 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.

Ejemplo de formulación, 2, loción lechosa

[0062]

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

(Procedimiento de producción)

[0063] 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 fondo.

Ejemplo de formulación 6, gelatina

[0064]

(Formulación)	
Etanol 95% vol.	10,0% en peso
Dipropilenglicol	15,0
POE (50) oleil éter	2,0
Polímero de carboxivinilo	1,0
Sosa cáustica	0,15
L-arginina	0,1
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.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0065] 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

[0066]

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

Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0067] 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

[0068]

(Formulación)	
(Fase A)	
Dipropilenglicol	5,0% en peso
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
Etilparabeno	0,2
Fragancia	0,2
(Fase C)	
Bisulfito de sodio	0,03
Alcohol de polivinilo (grado de saponificación 90 y grado de polimerización 2.000)	13,0
Etanol	7,0
Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0069] 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

[0070]

(Formulación)	
Talco	43,1% en peso
Caolín	15,0
Sericita	10,0
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
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.
Fragancia	c.s.

(Procedimiento de producción)

[0071] Los componentes pulverulentos desde el talco hasta el óxido de hierro negro antes mostrados se mezclaron intimamente 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)

[0072]

(Formulación)	
(Parte pulverulenta)	
Dióxido de titanio	10,3% en peso

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

(Procedimiento de producción)

[0073] 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

[0074]

(1) Compuesto de la presente invención	0,05% en peso
(2) Acido aspártico	1,0
(3) Tocoferolacetato	0,01
(4) Glicerol	4,0
(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) Citrato de sodio	0,1
(11) Fragancia	0,05
(12) Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0075] (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.

Ejemplo de formulación 12, loción

[0076]

A: Fase alcohólica	
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
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
Nicotinamida	0,3
Glicerol	5,0
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	1,0
Hidroxietiletilenodiamina triacetato trisódico	1,0

Lisina	0,05
Acido tranexámico	1,0
Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

[0077] La fase alcohólica A se añadió a la fase acuosa B, solubilizándolas para proporcionar una loción.

Ejemplo de formulación 13, crema (blanqueamiento)

Trans-4-(trans-aminometilciclohexanocarbonilo)

[0078]

aminometilciclohexanocarboxílico ácido hidroclorídrico	1,0% en peso
Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
3-O-Etil ácido ascórbico	1,0
Acido linoléico	0,3
Lipoato de sodio	1,0
Compuesto de la presente invención	3,0
Coenzima Q10 (CoQ10)	0,03
Vaselina	2,0
Dimetilpolisiloxano	2,0
Etanol	5,0
Alcohol behenílico	0,5
Alcohol Batilico	0,2
Glicerol	7,0
1,3-butilenglicol	5,0
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
Hidróxido de potasio	0,1
Pirosulfito sódico	0,01
Hexametafosfato de sodio	0,05
Glicerato estearílico	0,1
Eter etílico pantotenilico	0,1
Arbutina	7,0
Acido tranexámico	2,0
Acetato de tocoferol	0,1
Hialuronato de sodio	0,05
Ester p-hidroxibenzoato	c.s.
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
Polímero de carboxivinilo	0,2
Agua destilada	equilibrio

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

[0079]

Acido tranexámico	2,0% en peso
Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
Compuesto de la presente invención	0,03
Dimetilpolisiloxano	5,0
Decametilciclopentasiloxano	25,0
Trimetilsiloxisilicato	5,0
Copolimero polioxietileno/metilpolisiloxano	2,0
Dipropilenglicol	5,0
Dextrin palmitato recubierto de partículas finas de óxido de zinc (60 nm)	15,0

Glicirricinato dipotásico	0,02
Glutatión	1,0
Tiotaurina	0,05
Extracto de sophora flavescens	1.0
Parabeno	c.s.
Fenoxietanol	c.s.
Edetato trisódico	c.s.
2-etilhexil p-metoxicinamato	7,5
Dimetildiestearilamonio hectorita	0,5
Polvo esférico poli(acrilato de alquilo)	5.0
Butiletilpropanodiol	0,5
Agua destilada	equilibrio
Fragancia	c.s.

Ejemplo de formulación 15, gel (blanqueamiento)

[0080]

Potasio 4-metoxisalicilato	0,1% en peso
Rucinol	0,3
Acido dihidrolipoico	1,0
Lamium album var. barbatum	0,1
Dimetilpolisiloxano	5,0
Glicerol	2.0
1,3-butilenglicol	5,0
Polietilenglicol 1500	3,0
Polietileno glicol 20000	3,0
Octanoato de cetilo	3,0
Acido cítrico	0,01
Citrato de sodio	0,1
Hexametafosfato de sodio	0,1
Compuesto de la presente invención	1,0
Glicirricinato dipotásico	0,1
Glucósido de ascorbilo	2,0
Acetato de tocoferol	0,1
Extracto de *Scutellaria baicalensis*	0,1
Exracto de *Saxifraga stolonifera*	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
Agar en polvo	1,5
Fenoxietanol	c.s.
Dibutilhidroxitolueno	c.s.
Agua destilada	equilibrio

[0081] Ejemplo de formulación 16, mascarilla (hidratante),

Trans-4-ácido aminometilciclohexanecarboxilico

[0082]

Metilamida clorhidrato	10,0% en peso
Dihidrolipoamida	1,0
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
Aceite de macadamia	1,0
Fitosterilo hidroxiestearato	0,05
Acido láctico	0,05
Lactato de sodio	0,1
Sulfato disódico L-ascorbilo	0,1
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
Carboximetilcelulosa sódica	0,2
Alcohol polivinílico	12,0
p-hidroxibenzoato	c.s.
Agua destilada	equilibrio
Fragancia	c.s.

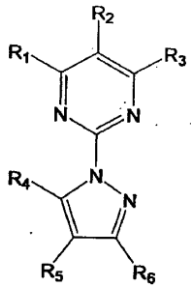
Ejemplo de formulación 17, loción (hidratante)

[0083]

Acido tranexámico	1,0% en peso
4-metoxisalicilato de potasio	1,0
Acido lipóico	10,0
Hamamelis	0,1
Oxido de zinc revestido con sílice	0,1
Hipotaurina	0,1
Extracto de *Sophora flavescens*	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
Alcohol etílico	5,0
Glicerol	1,0
1,3-butilenglicol	5,0
Polioxietileno polioxipropileno deciltetradecilo éter	0,2
Hexametafosfato de sodio	0,03
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
Extracto de menta	0,1
Extracto de raíz de iris	1,0
EDTA trisódico	0,1
Polímero de carboxivinilo	0,05
Hidróxido de potasio	0,02
fenoxietanol	c.s.
Agua destilada	equilibrio
Fragancia	c.s

REIVINDICACIONES

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



(1)

en la que R_1 R_3, R_4 y R_6 son cada uno independientes entre sí C_{1-3} alquilo; y R_2 y R_5, son cada uno independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o C_{1-3} alquilo.

2. Utilización de la reivindicación 1, en la que R_2 y R_5, son átomos de hidrógeno.

3. Utilización de la reivindicación 1 o 2, en la que R_1, R_3, R_4 y R_6, son metilo.

4. Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto de pirimidilpirazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, inhibe la producción de melanina.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

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

- JP 2008029106 A **[0001]**
- JP 2008199606 A **[0001]**
- WO 2006100212 A **[0010]**
- JP S54117029 B **[0010]**
- JP S54147921 B **[0010]**
- JP S62404 A **[0010] [0028]**
- JP S4219593 B **[0010]**
- JP H8208620 B **[0030]**

Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- *Tetrahedron Lett.,* 2004, vol. 45, 4265 **[0028]**
- *Gazzetta Chemica Italiana,* 1963, vol. 93, 100 **[0028]**
- *Chem. Pharm. Bull.,* 1969, vol. 17 (7), 1467 **[0031]**
- *Chem. Pharm. Bull.,* 1963, vol. 11 (11), 1382 **[0031]**
- *Yakugaku Zasshi,* 1953, vol. 73, 635 **[0031]**