

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 228**

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 09709047 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2251000**

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

ES 2 582 228 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 de blanqueamiento cutáneo y preparación cutánea externa

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

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

10 ÁMBITO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a un agente de blanqueamiento y una preparación cutánea externa, y en particular, a un ingrediente activo de la misma.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las pigmentaciones de la piel tales como manchas y pecas pigmentadas son el resultado de la hiperpigmentación de melanina en la epidermis. La hiperpigmentación 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 los derivados de vitamina C, el ácido kójico, la arbutina (4-hidroxifenil-β-D-glucopiranosido), el rucinol (4-n-butilresorcinol), el ácido elágico, etc., que se sabe tienen una acción inhibitoria 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 tiazolina que tiene un efecto de control de plagas en un organismo nocivo.

[0007] Sin embargo, esta bibliografía no se pronuncia sobre una acción inhibitoria sobre la producción de melanina y un efecto de blanqueamiento.

[0008] Bibliografía de patente 1: Publicación de patente japonesa sin examinar No. H6-25197

[0009] Bibliografía no de patente:

Kim et.al (Tetrahedron Letters, Vol. 40, no. 47, el 19 de noviembre de 1999, páginas 8201-8204) describe una síntesis en un solo paso de 2-fenilaminotiazolinas desde N-2-hidroxiethyl)-N'-feniltioureas.

Heinelt U et al (Tetrahedron, Vol. 60, no. 44, 25 de octubre de 2004, páginas 9.883 a 9.888) da a conocer un procedimiento conveniente para la síntesis de aza-heterociclos 2-amino sustituidos a partir de N, N'- tioureas disustituidas utilizando TsCl/NaOH.

40 REVELACION DE LA INVENCION

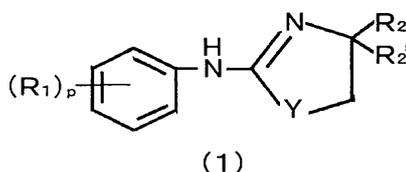
PROBLEMA A RESOLVER POR LA INVENCION

[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.

[0012] Es decir, se da una utilización no terapéutica de un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un agente de blanqueamiento:



60 en la que

R_1 , R_2 , y R_2' son cada uno independientemente entre sí alquilo C_{1-3} ;

Y es S ó O; y

p es un número entero de 0 a 3, en el que cuando p es 2 o 3, R_1 puede ser el mismo o diferente.

[0013] La presente invención también proporciona la anteriormente mencionada utilización del compuesto heterocíclico, en el que Y es S.

[0014] La presente invención también proporciona la utilización del compuesto heterocíclico, en el que R_2 y R_2' son metilo.

[0015] La presente invención también proporciona la utilización del compuesto heterocíclico, en el que p es 1 o 2.

[0016] La presente invención también proporciona la utilización del compuesto heterocíclico, en el que R_1 está sustituido en la posición orto y/o la posición para del grupo -NH-.

[0017] La presente invención también proporciona la utilización del compuesto heterocíclico, en la que el ingrediente activo inhibe la producción de melanina.

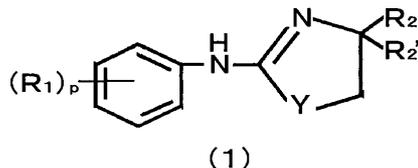
[0018] La presente invención también proporciona una preparación cutánea externa y un cosmético según las reivindicaciones 7 y 8, respectivamente, que comprende un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que p es un número entero de valor 1 o 2, en el que cuando p es 2, R_1 puede ser el mismo o diferente. Las realizaciones preferidas se dan en las reivindicaciones dependientes.

EFFECTO DE LA INVENCION

[0019] El compuesto heterocíclico tal como se utiliza en la presente invención o como está presente en la preparación cutánea externa o el cosmético, tiene una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina y también tiene muy baja citotoxicidad; por lo tanto, se puede mezclar adecuadamente con una preparación cutánea externa como un agente de blanqueamiento.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0020] El compuesto heterocíclico tal como se utiliza en la presente invención está representado por la siguiente fórmula (1):



[0021] En la fórmula (1), R_1 , R_2 , y R_2' son cada uno, independiente entre sí, alquilo C_{1-3} .

[0022] 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.

[0023] Y es S o O. Por lo tanto, en la fórmula (1), el anillo hetero de 5 miembros que contiene Y es tiazolina (en el caso donde Y = S) u oxazolina (en el caso en el que Y = O).

[0024] p es un número entero de 0 a 3. Cuando p es 2 o 3, R_1 puede ser el mismo o diferente.

[0025] El compuesto heterocíclico presente en la preparación cutánea externa o cosmético según la presente invención está representado por la fórmula (1), tal como se indicó anteriormente, en donde en la fórmula (1), R_1 , R_2 , y R_2' son cada uno, independientemente entre si, alquilo C_{1-3} , siendo "alquilo C_{1-3} " un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo y un grupo ciclopropilo, en donde el alquilo preferido incluye metilo y etilo, y el alquilo particularmente preferido es metilo) y en la que Y es S u o (por lo tanto, en la fórmula (1), el anillo hetero de 5 miembros que contiene Y es tiazolina (en el caso en el que Y = S) o oxazolina (en el caso en que Y = O)). p es un número entero de 1 a 3, en el que cuando p es 2 a 3, R_1 puede ser el mismo o diferente.

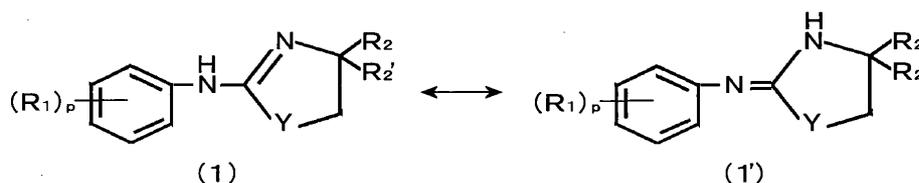
[0026] Un ejemplo del compuesto preferido tal como se utiliza de acuerdo con la presente invención o que está presente en la preparación cutánea externa o el cosmético de acuerdo con la presente invención, son los compuestos en donde Y es S.

[0027] Otro ejemplo del compuesto preferido tal como se utiliza de acuerdo con la presente invención o que está presente en la preparación cutánea externa o el cosmético de acuerdo con la presente invención son los compuestos donde R_2 y R_2' son metilo.

[0028] Otro ejemplo del compuesto preferido tal como se utiliza de acuerdo con la presente invención o que está presente en la preparación cutánea externa o el cosmético de acuerdo con la presente invención son los compuestos en donde p es 1 o 2.

[0029] Otro ejemplo del compuesto preferido tal como se utiliza de acuerdo con la presente invención o que está presente en la preparación cutánea externa o el cosmético de acuerdo con la presente invención, son los compuestos en donde R_1 está sustituido en la posición orto y/o la posición para del grupo -NH-.

[0030] Es de notar que los compuestos de la fórmula (1) pueden ser tautómeros, como se muestra a continuación. En la presente invención, tales tautómeros también se incluyen en los compuestos de la fórmula (1).

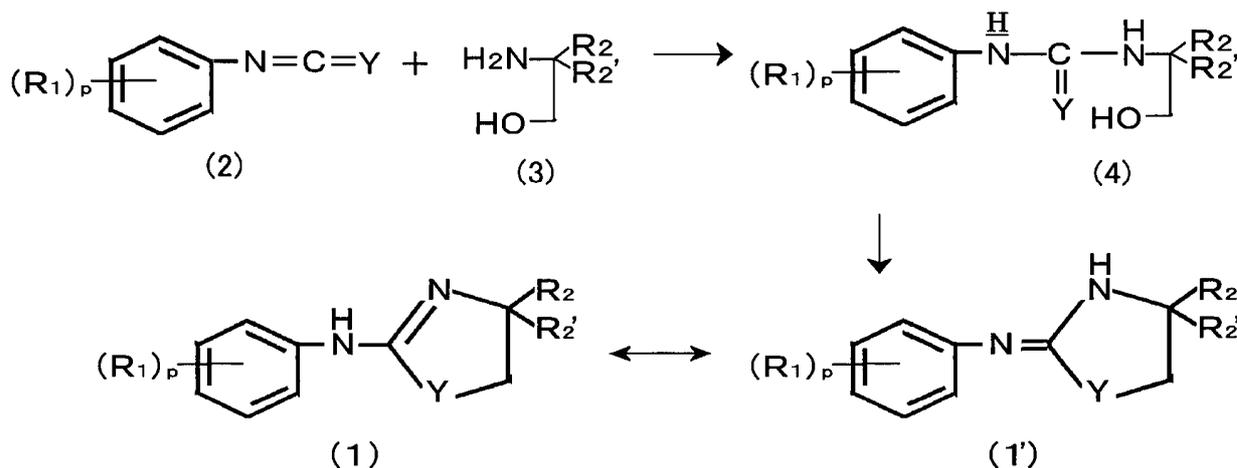


[0031] El compuesto de la fórmula (1), se puede sintetizar por un procedimiento conocido o puede estar disponible comercialmente. En el caso de la síntesis, cuando la molécula tiene un grupo funcional que bloquea o pueda bloquear una reacción, se utiliza preferentemente un grupo protector apropiado para 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.

[0032] Además, cuando está presente un isómero tal como un isómero de conformación, un isómero geométrico, y un isómero óptico, puede obtenerse un isómero puro o isómero geométrico, 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.

[0033] Un compuesto de la fórmula (1) se puede obtener, por ejemplo, por una reacción que se muestra en el siguiente esquema 1.

Esquema 1:



[0034] En el esquema 1, se puede llevar a cabo una reacción de un compuesto de iso(tio)cianato (2) con un compuesto de etanolamina (3), por ejemplo, en un disolvente apropiado tal como cloroformo, mientras se calienta según sea necesario. Una reacción de cierre de anillo del compuesto de (tio)urea (4), así obtenido se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de ácido, mientras se calienta. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con, por ejemplo, un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar N° S62-228089.

[0035] Alternativamente, tal como un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar N° 6-25197, puede adoptarse una reacción de un compuesto de 2-imino (o 2-amino) tiazolina (o compuesto de oxazolina) con un compuesto representado por $(R_1)_p-C_6H_4-X$ (en el que X es un halógeno, y siendo R_1 y p, independientemente entre sí como se definió anteriormente). Esta reacción típicamente puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base tal como trietilamina, mientras se calienta según sea necesario.

[0036] El compuesto de la fórmula (1), se puede convertir en una sal de adición de ácido mediante un procedimiento ordinario según sea necesario. Ejemplos de ácido en la sal de adición de ácido, incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, y un ácido inorgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, maleico ácido, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, y ácido metansulfónico.

[0037] 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 un agente de blanqueo y se puede mezclar adecuadamente en diversas preparaciones cutáneas externas, especialmente una preparación cutánea externa destinada a mejorar o prevenir manchas pigmentadas, pecas, falta de brillo cutáneo y, similares.

[0038] 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.

5 **[0039]** 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.

[0040] 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 siempre 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.

10 **[0041]** Además, se puede añadir adecuadamente otros agentes de blanqueamiento tales como la vitamina C, fosfato de magnesio ascorbilo, glucósido de ascorbilo, arbutina, ácido kójico, Rucinol, ácido elágico, ácido tranexámico y el ácido linoléico.

[0042] La preparación cosmética externa de la presente invención es ampliamente aplicable a los campos de cosméticos, fármacos y cuasi 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.

20 **[0043]** A continuación, la presente invención se describirá adicionalmente con ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos.

EJEMPLOS

30 **[0044]** Se realizó una prueba para la inhibición de la producción de melanina por los compuestos de la fórmula (1). El procedimiento de prueba es como sigue.

Prueba de inhibición de la producción de melanina

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

[0045] Se inocularon las células de melanoma de ratón B16 en una placa de seis cavidades a 100.000 células/cavidad. Al día siguiente, se añadieron las soluciones de sustancia de ensayo (disolvente DMSO).

40 (2) Ensayo de proliferación celular

[0046] 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

55 **[0047]** 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.

60 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.

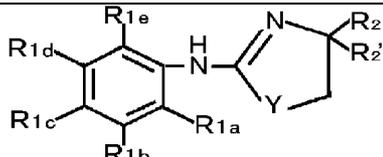
X: ningún efecto inhibitorio sobre la producción de melanina se expuso en 10 ppm o menos (la relación de la cantidad de melanina no era del 80% o menor, incluso a 10 ppm o menor).

[0048] Los resultados de prueba de inhibición de la producción de melanina usando los compuestos de la presente invención se muestran en la tabla 1.

5 [0049] Cualquiera de los compuestos mostrados en la tabla 1, fue reconocido que presentaba un efecto inhibitorio sobre la producción de melanina, y la mayoría de ellos exhibió el efecto para muy bajas concentraciones tales como 1 ppm o menores.

Tabla 1

10

									
Nº	Y	R2	R2'	R1a	R1b	R1c	R1d	R1e	Efecto inhibitorio de producción de melanina
1	Y	Me	Me	H	H	H	H	H	○
2#	S	Me	Me	H	H	H	H	H	○
3	S	Me	Me	Me	H	Me	H	H	○
4	S	Me	Me	Me	H	H	H	H	○
5	S	Me	Me	H	H	Me	H	H	○
6	S	Me	Me	Me	H	H	H	Me	○
7	O	Me	Me	H	H	H	H	H	○

Sal de HCL, Me: metilo

15

[0050] En lo que sigue, se muestran ejemplos de síntesis representativos de los compuestos heterocíclicos utilizados para el agente de blanqueamiento de la presente invención. Se pueden obtener diversos compuestos heterocíclicos 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 4,4-dimetil-N-fenil-4,5-dihidrotiazol -2-amina (compuesto 1)

20

[0051] Se disolvió 2-amino-2-metil-1-propanol (61,6 g, 0,69 mol) en 500 g de cloroformo. Después, se añadieron 300 g de solución de cloroformo conteniendo fenil isotiocianato (81,6 g, 0,6 mol) lentamente gota a gota a la mezcla durante una hora, mientras se agitaba. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se sometieron a reflujo con calor para disolverlos y después se recristalizó. Los cristales así obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron por tres veces con 20 ml de éter dietílico, y después se secaron a presión reducida a temperatura ambiente para dar 80,1 g de N-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il) -N'-feniltiourea (rendimiento 60%).

25

[0052] N- (1-hidroxi-2-metilpropano-2-il) -N'-feniltiourea (80,1 g, 0,36 mol) se disolvió en 2.400 ml de HCl al 35%, y la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 90° C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con NaOH y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada y después se añadió sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se separó por destilación a presión reducida y el residuo se lavó por tres veces con hexano. Los cristales así obtenidos se secaron a presión reducida a temperatura ambiente, y después se recristalizaron a partir de metanol por dos veces para dar 22,4 g del compuesto del título (rendimiento 18%).

30

¹H-RMN (CDCl₃): 1,39 (6H, s), 3,08 (2H, s), 7,1 a 7,9 (3H, m), 7,26 a 7,30 (2H, m)

35

[0053] En lo que sigue 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

40

[0054]

(Formulación)

45

Ácido esteárico	5,0% peso
Alcohol estearílico	4,0
Miristato de isopropilo	18,0
Monoestearato de glicerilo propilenglicol	3,0
Compuesto de la presente invención	10,0
Potasa cáustica	0,1
Bisulfito de sodio	0,2
	0,05

Conservante	c.s.
Fragancia	c.s.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

5 (Procedimiento de producción)

10 **[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.

15 Ejemplo de formulación 2, Crema

[0056]

(Formulación)

	Ácido esteárico	5,0 % en peso
	Monoestearato de sorbitán	2,5
20	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
25	Trioctanoato de glicerilo	10,0
	Escualeno	5,0
	Octil <i>p</i> -dimetilaminobenzoato	3,0
	Etilendiaminotetraacetato disódico	0,01
	Etilparabeno	0,3
30	Fragancia	c.s.
	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

35 **[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.

40

Ejemplo de formulación 3, crema

[0058]

(Formulación)

45	Parafina sólida	5,0 % en peso
	Cera de abejas	10,0
	Vaselina	15,0
	Parafina líquida	41,0
	Monoestearato de glicerilo	2,0
50	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
55	Etilparabeno	0,3
	Fragancia	c.s.
	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de producción)

60

[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.

65

Ejemplo de formulación 4 loción lechosa**[0060]**

(Formulación)

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

(Procedimiento de producción)

20 **[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

25 homo-mezclador y después se enfrió a 30°C mientras se agitaba a fondo.

Ejemplo de formulación, 2, loción lechosa**[0062]**

(Formulación)

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

(Procedimiento de producción)

50 **[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

55

[0064]

(Formulación)

	Etanol 95% vol.	10,0% en peso
	Dipropilenglicol	15,0
60	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
65	2-hidroxi-4-metoxibenzofenona sulfonato sódico	0,05
	Dihidrato etilendiaminotetraacetato trisódico	0,05

Metilparabeno	0,2
Fragancia	c.s.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

5 (Procedimiento de producción)

10 **[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

15	[0066]	(Formulación)	
	(Fase A)		
	Alcohol etílico (95% vol.)		10,0% en peso
	POE (20) octildodecanol		1,0
	Pantotenilo etil éter		0,1
20	Compuesto de la presente invención		2,0
	Metilparabeno		0,15
	(Fase B)		
	Hidróxido de potasio		0,1
	(Fase C)		
25	Glicerol		5,0
	Dipropilenglicol		10,0
	Bisulfito de sodio		0,03
	Polímero de carboxivinilo		0,2
	Agua destilada		equilibrio

30 (Procedimiento de producción)

35 **[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

40	[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
45	Aceite de oliva		5,0
	Acetato de tocoferol		0,2
	Etilparabeno		0,2
	Fragancia		0,2
	(Fase C)		
50	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

55 (Procedimiento de producción)

60 **[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

65	[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
5	óxido de hierro negro	0,2
	Escualano	8,0
	Acido isoesteárico	4,0
	POE mono oleato de sorbitán	3,0
	Isocetil octanoato	2,0
10	Compuesto de la presente invención	0,5
	Conservante	c.s.
	Fragancia	c.s.

(Procedimiento de producción)

15 **[0071]** 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.

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

[0072]

(Formulación)

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

(Procedimiento de producción)

45 **[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.

50 Ejemplo de formulación 11, loción

[0074]

55	(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
60	(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
65	(12) Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

5 **[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]

10	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
15	Fragancia	0,05
	B: Fase acuosa	
	1,3-butilenglicol	9,5
	Acido ascórbico 2-O-etil	0,5
	Pirrolidona carboxilato de sodio	0,5
20	Extracto de suero	5,0
	Nicotinamida	0,3
	Glicerol	5,0
	Hidroxiopropil-β-ciclodextrina	1,0
	Hidroxietiltilenodiamina triacetato trisódico	1,0
25	Lisina	0,05
	Acido tranexámico	1,0
	Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de producción)

30 **[0077]** La fase alcohólica A se añadió a la fase acuosa B, solubilizándolas para proporcionar una loción.

Ejemplo de formulación 13. crema (blanqueamiento)

[0078]

35	Trans-4-(trans-aminometilciclohexanocarbonilo) aminometilciclohexanocarboxílico ácido hidrociorídrico	1,0% en peso
	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	3-O-Etil ácido ascórbico	1,0
40	Acido linoléico	0,3
	Lipoato de sodio	1,0
	Compuesto de la presente invención	3,0
	Coenzima Q10 (CoQ10)	0,03
	Vaselina	2,0
45	Dimetilpolisiloxano	2,0
	Etanol	5,0
	Alcohol behenílico	0,5
	Alcohol Batílico	0,2
	Glicerol	7,0
50	1,3-butilenglicol	5,0
	Polietileno glicol 20000	0,5
	Aceite de jojoba	3,0
	Escualano	2,0
	Fiosteril hidroxiestéarato	0,5
55	Pentaeritritol tetra (2-etilhexanoato)	1,0
	Polioxietileno aceite de ricino hidrogenado	1,0
	Hidróxido de potasio	0,1
	Pirosulfito sódico	0,01
	Hexametáfosfato de sodio	0,05
60	Glicerato estearílico	0,1
	Eter etílico pantotenílico	0,1
	Arbutina	7,0
	Acido tranexámico	2,0
	Acetato de tocoferol	0,1
65	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.
5	Goma de xantano	0,1
	Polímero de carboxivinilo	0,2
	Agua destilada	equilibrio

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

10	[0079]	
	Acido tranexámico	2,0% en peso
	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	Compuesto de la presente invención	0,03
15	Dimetilpolisiloxano	5,0
	Decametilciclopentasiloxano	25,0
	Trimetilsiloxisilicato	5,0
	Copolímero polioxi-etileno/metilpolisiloxano	2,0
	Dipropilenglicol	5,0
20	Dextrin palmitato recubierto de partículas finas de óxido de zinc (60 nm)	15,0
	Glicirricinato dipotásico	0,02
	Glutatión	1,0
	Tiotaurina	0,05
25	Extracto de sophora flavescens	1,0
	Parabeno	c.s.
	Fenoxietanol	c.s.
	Edetato trisódico	c.s.
	2-etilhexil p-metoxicinamato	7,5
30	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
40	Rucinol	0,3
	Acido dihidrolipoico	1,0
	<i>Lamium album var. barbatum</i>	0,1
	Dimetilpolisiloxano	5,0
	Glicerol	2,0
45	1,3-butilenglicol	5,0
	Polietilenglicol 1500	3,0
	Polietileno glicol 20000	3,0
	Octanoato de cetilo	3,0
	Acido cítrico	0,01
50	Citrato de sodio	0,1
	Hexametáfosfato de sodio	0,1
	Compuesto de la presente invención	1,0
	Glicirricinato dipotásico	0,1
	Glucósido de ascorbilo	2,0
55	Acetato de tocoferol	0,1
	Extracto de <i>Scutellaria baicalensis</i>	0,1
	Extracto de <i>Saxifraga stolonifera</i>	0,1
	Edetato trisódico	0,1
	Goma de xantano	0,3
60	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.
65	Agua destilada	equilibrio

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

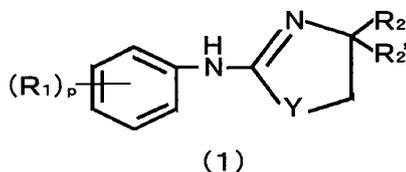
	trans-4-ácido aminometilciclohexanecarboxílico	
5	Metilamida clorhidrato	10,0% en peso
	Dihidrolipoamida	1,0
	Extracto de fruto de rosa multiflora	0,1
	Etanol	10,0
	1,3-butilenglicol	6,0
10	Polietilenglicol 4000	2,0
	Aceite de oliva	1,0
	Aceite de macadamia	1,0
	Fitosterilo hidroxistearato	0,05
	Acido láctico	0,05
15	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
20	Colágeno de pescado	0,1
	Sodio sulfato de condroitina	0,1
	Carboximetilcelulosa sódica	0,2
	Alcohol polivinílico	12,0
	<i>p</i> -hidroxibenzoato	c.s.
25	Agua destilada	equilibrio
	Fragancia	c.s.

Ejemplo de formulación 17, loción (hidratante)

30	[0082]	
	Acido tranexámico	1,0% en peso
	4-metoxisalicilato de potasio	1,0
	Acido lipóico	10,0
	<i>Hamamelis</i>	0,1
35	Oxido de zinc revestido con sílice	0,1
	Hipotaurina	0,1
	Extracto de <i>Sophora flavescens</i>	0,1
	Extracto de núcleo de melocotón	0,1
	Extracto de brotes de haya	0,1
40	Retinol	0,1
	Compuesto de la presente invención	0,01
	Alcohol etílico	5,0
	Glicerol	1,0
	1,3-butilenglicol	5,0
45	Polioxietileno polioxipropileno deciltetradecilo éter	0,2
	Hexametáfosfato de sodio	0,03
	Trimetilglicina	1,0
	Poliaspartato de sodio	0,1
	Fosfato de potasio 2-L-ascorbilo -tocoferilo	0,1
50	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
55	Polímero de carboxivinilo	0,05
	Hidróxido de potasio	0,02
	fenoxietanol	c.s.
	Agua destilada	equilibrio
60	Fragancia	c.s.

REIVINDICACIONES

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



en la que

10 R1, R2, y R2' son cada uno independientemente entre sí alquilo C₁₋₃;
Y es S o O; y
p es un número entero de 0 a 3, en la que cuando p es 2 o 3, R1 puede ser el mismo o diferente.

15 2. Utilización de la reivindicación 1, en la que Y es S.

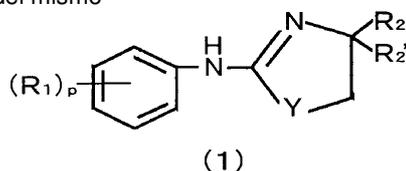
3. Utilización de la reivindicación 1 o 2, en el que R2 y R2' son metilo.

4. Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que p es 1 o 2.

20 5. Utilización de la reivindicación 4, en la que R1 está sustituido en la posición orto y/o la posición para del grupo -NH-.

6. Utilización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el compuesto heterocíclico o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, inhibe la producción de melanina.

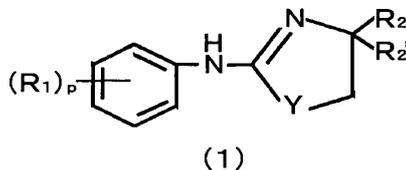
25 7. Preparación cutánea externa que comprende un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente sal aceptable del mismo



en la que

30 R1, R2, y R2' son cada uno independientemente entre sí alquilo C₁₋₃;
Y es S o O; y
p es un número entero de valor 1 o 2, en la que cuando p es 2, R1 puede ser el mismo o diferente.

35 8. Cosmético que comprende un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable



en la que

40 R1, R2, y R2' son cada uno independientemente entre sí alquilo C₁₋₃;
Y es S o O; y
p es un número entero de valor 1 o 2, en la que cuando p es 2, R1 puede ser el mismo o diferente.

45 9. Preparación cutánea externa según la reivindicación 7 o un cosmético según la reivindicación 8, donde Y es S.

10. Preparación cutánea externa de acuerdo con las reivindicaciones 7 o 9 o un cosmético según las reivindicaciones 8 o 9, donde R2 y R2' son metilo.

50 11. Preparación cutánea externa según las reivindicaciones 7 a 10 o un cosmético según las reivindicaciones 8 a 10, donde R1 es sustituido en la posición orto y/o la posición para del grupo -NH-.

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

- JP 2008029106 A [0001]
- JP 2008199606 A [0001]
- JP H625197 B [0008]
- JP S62228089 B [0034]
- JP 6025197 A [0035]

10 Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- **KIM.** *Tetrahedron Letters*, 19 November 1999, vol. 40 (47), 8201-8204 [0009]
- **HEINELT U.** *Tetrahedron*, 25 October 2004, vol. 60 (44), 9883-9888 [0009]